

LA REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA COMO INSTRUMENTO PARA LA PREDICCIÓN DE DETERIORO INMUNOLÓGICO A PARTIR DE INDICADORES NUTRICIONALES EN PERSONAS CON VIH/SIDA

María Amparo León Sánchez*¹ y . Elisa Maritza Linares Guerra**

*Universidad de Pinar del Río, Cuba

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

ABSTRACT

Binary logistic regression as an instrument for the prediction of immunological deterioration from nutritional indicators in persons infected with HIV-AIDS

In the evolution of infection with HIV diverse markers of progression have been used, of immunological, virological and genetic type. However, the significance of nutritional indicators for prognosis has been insufficiently studied. The objective of this investigation was to use binary logistic regression as a tool to find a mathematical model which would allow to predict the counting of CD4+ cells in persons infected with HIV-AIDS after a year's follow-up. 118 persons with HIV-AIDS were studied (initial time and after a year of evolution) which were classified in four subgroups according to the use or not use of antiretrovirals and the counting of CD4 at the initial time. Nutritional, biochemical and anthropometric variables were used, as well as the gradients between both observations. Binary logistic regression was applied, having as dependent variable the counting of CD4 as an immunological criterion of antiretroviral therapy. The logistical models found were adjusted according to the subgroup they belonged to, and they were compared to one another according to the goodness of fit and accuracy. The step-by-step method chose only the gradient of body mass index (IMC) as independent variable. The adjustment of the model allowed to propose a mathematical equation by subgroup in order to predict the need of antiretroviral therapy after a year. The groups which had initial values of CD4 < 350, even with an increase in IMC ran the risk of keeping immunological deterioration after a year. All models showed specificity values higher than those of sensitiveness, though models II and III were the best, as proved by the probabilities shown in ROC curves. The conclusion is that the IMC gradient in a year of evolution might be used in a logistical mathematical model to predict the need of antiretroviral therapy in individuals with HIV-AIDS.

KEYWORDS: Logistic models, HIV, Acquired immunodeficiency syndrome, Body mass index.

MSC: 62P10

RESUMEN

En la evolución de la infección por VIH se han utilizado diversos marcadores de progresión, sin embargo, el papel pronóstico de indicadores nutricionales se ha estudiado poco. El objetivo de esta investigación fue utilizar la regresión logística binaria como herramienta matemática que permita predecir el conteo de las células CD4+ en personas con VIH/sida en un año de seguimiento. Se estudiaron 118 personas con VIH/sida (momento inicial y al año de evolución), que se segregaron en cuatro subgrupos según el uso o no de los antirretrovirales y el conteo de los CD4 en el momento inicial, se utilizaron variables nutricionales bioquímicas y antropométricas, así como los gradientes entre las dos observaciones. Se aplicó la regresión logística binaria utilizando como variable dependiente el conteo de los CD4 como criterio inmunológico de terapia antirretroviral. Los modelos logísticos encontrados se ajustaron según el subgrupo de pertenencia, comparándose entre sí según bondad de ajuste y exactitud. El método por pasos solo escogió al gradiente del índice de masa corporal (IMC) como variable independiente. El ajuste del modelo permitió proponer una ecuación matemática por subgrupo. Los grupos con valores iniciales de CD4 < 350, aun con una ganancia de IMC tuvieron riesgo de que al año mantuvieran el deterioro inmunológico. Todos los modelos mostraron valores de especificidad superiores a los de sensibilidad, aunque los modelos II y III fueron los mejores, comprobado por las probabilidades pronosticadas en las curvas ROC. Se concluye que el gradiente del IMC en un año de evolución pudiera utilizarse en un modelo matemático logístico para predecir la necesidad de terapia antirretroviral en individuos con VIH/sida.

1. INTRODUCCIÓN

Tras la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), se produce un periodo en que el paciente se encuentra clínicamente asintomático, antes de la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (Haddad, 2003). Sin embargo, el deterioro de la función inmunitaria en estos pacientes es

¹ maleon@mat.upr.edu.cu

progresivo, y la expresión clínica de la enfermedad se correlaciona íntimamente con esta inmunodeficiencia.

Por todo lo anterior, es indispensable para el médico de atención a las personas con VIH, poder contar con una serie de parámetros que definan el estado actual de los infectados y permitan predecir cuáles de ellos desarrollarán enfermedad avanzada, a fin de adoptar actitudes terapéuticas adecuadas. Estos marcadores de progresión deberán reunir un conjunto de requisitos como: sensibilidad, especificidad, precocidad, reproducibilidad, fácil disponibilidad en los servicios de salud y tener un costo razonable (Langford et al.; 2007)

El recuento de los linfocitos T CD4+ y el nivel de ARN plasmático del VIH-1 ofrecen una primera aproximación como predictores de progresión de la infección VIH/sida (Zulu, et al.; 2008; Srasuebkul et al.; 2007). Sin embargo, la progresión de la infección del período de latencia al sida clínico se ve influida por otros muy diversos factores, unos dependientes de la propia enfermedad y otros del sujeto que la padece. Si bien muchos estudios se han focalizado en factores predictivos de tipo inmunológico, virológico (Srasuebkul et al.; 2007) y genéticos (Lu et al.; 2012) muy pocos valoran el papel pronóstico de indicadores nutricionales en la progresión clínica de la enfermedad por VIH y su utilidad como criterio para iniciar la terapia antirretroviral (Messou, 2008)

En los últimos años tanto la utilización de los métodos estadísticos como su sofisticación han sufrido un importante incremento en el campo de la investigación sanitaria. Esta relación entre la estadística y la investigación en salud ha sido un importante acicate para el desarrollo de la primera, pues, ante nuevas preguntas de investigación los estadísticos han tenido que proponer nuevos modelos para tratar de responderlas; un ejemplo de esta relación es el modelo de regresión logística para realizar los estudios de seguimiento, de manera que desde inicios del presente siglo la Regresión logística se ha convertido en el método multivariante más utilizado en el ámbito de la investigación sanitaria (Sánchez- Cantalejo, 2000). Son múltiples las aplicaciones de esta técnica en investigaciones epidemiológicas y en particular en las relacionadas con el VIH (Murri et al.; 2009; Reus, et al.; 2004; Abrahantes et al.; 2010). Precisamente la presente investigación pretende utilizar la regresión logística binaria como herramienta estadística para identificar el posible valor predictivo de variables nutricionales en un año de seguimiento con relación al conteo absoluto de las células CD4+ como criterio de evolución inmunológica en personas con VIH/sida.

2 .MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Características de los datos.

Población de estudio:

Se trabajó con datos de 118 pacientes con una edad media de $32,7 \pm 8,4$ años; 86 del sexo masculino y 32 del femenino, 46 expuestos a algún tipo de combinación de fármacos antirretrovirales y 72 sin TARV en el momento en que ingresaron al estudio. todos se les realizó la determinación de variables nutricionales tanto bioquímicas como antropométricas, así como el conteo de los linfocitos T CD4+.

Criterios de inclusión: Individuos adultos de ambos sexos con confirmación de diagnóstico serológico positivo al VIH con atención ambulatoria que acudieron en dos ocasiones (en el momento de inclusión en el estudio y a los 12 meses después) en el período comprendido entre noviembre del 2006 y mayo del 2010 a las citas realizadas por el “Departamento Provincial de ITS/VIH/sida” de la provincia de Pinar del Río, para la realización de los CD4 y además aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión y/o salida: Niños, mujeres embarazadas y adultos con algún tipo de enfermedad metabólica o uso de esteroides anabólicos, así como a los fallecidos en el período de tiempo que duró el seguimiento.

Determinaciones bioquímicas: Se realizaron a partir de las muestras de suero sanguíneo obtenidas en cada uno de los integrantes de la población de estudio. El suero fue procesado el mismo día de la extracción de la sangre para las siguientes determinaciones: albúmina; proteínas totales; triglicéridos colesterol total, hierro, transferrina y creatinina, todas las determinaciones bioquímicas se realizaron utilizando el analizador químico Computarizado modelo HITACHI 902 de Boehringer Mannheim (Alemania), ubicado en el Laboratorio Clínico Central del Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Abel Santamaría” de la provincia de Pinar del Río. En dicho equipo los análisis de control de calidad, calibración y cálculos, así como sus funciones mecánicas se ejecutan de forma computarizada. Todas las determinaciones se llevaron a cabo siguiendo las instrucciones suministradas por el fabricante en las hojas de aplicación de los kits de reactivos.

Determinaciones Antropométricas: Se cumplieron los requisitos y recomendaciones generales de la técnica antropométrica descritos por Díaz Sánchez (2008) relacionados con las condiciones basales de la técnica antropométrica, y el procedimiento técnico para las mediciones del peso, estatura, circunferencia

media del brazo, pliegue cutáneo tricipital y las circunferencia de la cintura y cadera. A partir de las mediciones anteriores se determinaron los siguientes metámetros: Índice de masa corporal, circunferencia y área muscular del brazo, según las fórmulas propuestas por Espinosa Borrás et al.; 2007, el área grasa del brazo según Gurney and Jellife 1973 y Martorell et al.; 1976 y el índice cintura cadera (Berdasco Gómez 2002).

Determinación del conteo de linfocitos T CD4+: El valor absoluto de las células CD4+ en sangre total se determinó en los laboratorios del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, por Citometría de Flujo mediante el uso de anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína y solución lisante BD.

Dicho valor absoluto se expresó en células/mm³. Se consideró el conteo de las células T CD4+ < 350 células/mm³ como criterio inmunológico para el inicio de la terapia antirretroviral según lo establecido en las Pautas Cubanas para la Atención Integral a las personas con VIH/sida (MINSAP Cuba, 2009). Todas las variables evaluadas se obtuvieron en un momento inicial y al cabo de un año,

Tabla 1. Variables cuantitativas empleadas en el estudio y su nominación abreviada

Variable	Nominación		
	Momento inicial	Al año de seguimiento	Gradiente
Variables Antropométricas			
1 Peso (kg)	Peso ₁	Peso ₂	GPeso
2 Circunferencia media del Brazo (cm)	CB1	CB2	GCB
3 Pliegue Tricipital (mm)	PT1	PT2	GPT
4 Perímetro de la cintura (cm)	PC1	PC2	GPC
5 Índice Cintura Cadera	ICC1	ICC2	GICC
6 Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	IMC1	IMC2	GIMC
7 Circunferencia Muscular del Brazo (cm)	CMB1	CMB2	GCMB
8 Área Muscular del Brazo (cm ²)	AMB1	AMB2	GAMB
9 Área Grasa del Brazo (cm ²)	AGB1	AGB2	GAGB
Variables bioquímicas:			
1 Proteínas Totales (gr/l)	ProT1	ProT2	GProT
2 Albúmina (gr/l)	Alb1	Alb2	GAlb
3 Colesterol Total (mmol/l)	Col1	Col2	GCol
4 Triglicéridos (mmol/l)	Trig1	Trig2	GTrig
5 Hierro Sérico (μmol/l)	Fe1	Fe2	GFe
6 Transferrina (gr/l)	Trans1	Trans2	GTrans
7 Creatinina (μmol/l)	Creat1	Creat2	GCreat
Variables inmunológicas:			
1 Conteo de linfocitos TCD4+ (células/mm ³)	CD4 ₍₁₎	CD4 ₍₂₎	GCD4

también se incluyeron los gradientes entre las dos observaciones de cada variable registrada en el tiempo. La expresión genérica para un gradiente cualquiera es:

$$\frac{X_k - X_{k-1}}{X_{k-1}}$$

siendo X_k: valor de las variables al año y X_{k-1}: valor de las variables en el momento inicial.

El resumen de las variables cuantitativas incluidas en el estudio, y la nominación abreviada se presenta en la tabla 1.

Partiendo del conocimiento previo de que los cambios en los marcadores nutricionales de las personas infectadas con el VIH están determinados no solo por el estado inmunológico del paciente, sino también por la exposición a los fármacos antirretrovirales, la población de estudio se segregó en 4 grupos:

Grupo I: Pacientes no sometidos a terapia antirretroviral con un conteo de linfocitos T CD4+ ≥ 350.

Grupo II: Pacientes no sometidos a terapia antirretroviral con un conteo de linfocitos T CD4+ <350.

Grupo III: pacientes sometidos a terapia antirretroviral con un conteo de linfocitos CD4+ ≥ 350.

Grupo IV: pacientes sometidos a terapia antirretroviral con un conteo de linfocitos T CD4+ <350.

El nivel de asociación de cada variable estudiada con la variable respuesta (conteo de las células T CD4+ ≥ 350 y < 350 células/mm³) se calculó de la siguiente manera:

- Para las variables categóricas dicotómicas: sexo, edad del paciente al diagnóstico de VIH+ y años de diagnóstico confirmatorio VIH+ se utilizaron las tablas de contingencia 2x2 y la razón de ventajas (Odds Ratio). Se aplicó el método de Mantel Haenszel en el análisis estratificado de dichas variables.
- Para la variable categórica politómica: Grupos (I, II, III y IV), el nivel de asociación se determinó a partir de la razón de ventajas (Odds Ratio), calculada mediante regresión logística binaria.

- Para las variables cuantitativas se analizaron las diferencias entre los grupos definidos por la variable respuesta, y ante la ausencia de normalidad, se utilizó el test no paramétrico U de Mann Whitney.

Las variables categóricas: grupos, sexo, años de infección y la edad al diagnóstico VIH+, se introdujeron en el estudio como potenciales factores de interacción y/o confusión. En la tabla 2 se describen estas variables cualitativas, los estratos y la codificación asignada a los mismos.

Tabla 2. Variables cualitativas sociodemográficas y clínicas.

Variab	Estratos	Codificación de las variables ficticias asociadas a los estratos
Grupos según el estado inmunológico y la exposición o no a los fármacos antirretrovirales.	Grupo I	Z ₂ =0 Z ₃ =0 Z ₄ =0
	Grupo II	Z ₂ =1 Z ₃ =0 Z ₄ =0
	Grupo III	Z ₂ =0 Z ₃ =1 Z ₄ =0
	Grupo IV	Z ₂ =0 Z ₃ =0 Z ₄ =1
Años de diagnóstico confirmatorio de VIH+	≤ 5	0
	Más de 5	1
Sexo	M	0
	F	1
Edad del paciente al diagnóstico confirmatorio de VIH+ (años)	≤ 35	0
	Más de 35	1

2.2 El modelo logístico binario como instrumento de asociación entre el estado nutricional e inmunológico de personas con VIH/sida.

El modelo logístico empleado fue:

$$\text{Probabilidad (CD42 < 350)} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n)}}$$

La finalidad del modelo logístico es utilizarlo como una herramienta para predecir la necesidad de una terapia antirretroviral por deterioro inmunológico en un año de evolución, como una opción alternativa del conteo de las células CD4+ en el segundo momento.

Se tomó como variable dependiente o respuesta, el conteo de los linfocitos T CD4+ en el segundo momento (CD4₂), al cabo del año, que fue codificado como una variable binaria que toma valor cero si es mayor o igual a 350 y 1 para valores menores que 350.

Las variables independientes fueron las variables nutricionales en el momento inicial, sus respectivos gradientes y las variables cualitativas.

Aquellas variables para las cuales la razón de ventajas (OR) o la prueba de U de Mann Whitney resultaron significativas hasta un 15 % fueron incluidas en el análisis logístico multivariado para ser ajustadas. Se utilizó el método de selección por pasos para detectar en el conjunto de variables cuantitativas, aquellas que mejor predicen la respuesta. Se fijó un nivel de significación para la entrada de 0,15 y para la salida de 0,20. Posteriormente se estudiaron los posibles efectos de interacción y confusión.

2.3 Medidas para comparar estadísticamente la bondad del ajuste de los modelos.

Una vez analizada la utilidad de los modelos para representar el fenómeno estudiado se utilizaron diferentes criterios para su comparación. La prueba Chi Cuadrado (Hosmer y Lemeshow, 2000), la disminución de la desviación (-2 veces el Logaritmo de la verosimilitud) en los modelos anidados y la significación de los coeficientes Beta, fueron en ese orden las principales medidas estadísticas consideradas. Una vez comprobada estadísticamente la correspondencia de los valores reales y pronosticados de la variable dependiente, mediante el uso de la prueba Chi Cuadrado de Hosmer y Lemeshow, se estudió la significación de la disminución en la lejanía entre modelos con alguna variable independiente en común. Posteriormente se analiza la significación de los coeficientes beta y si se considera útil alguna variable, aún cuando esta no sea significativa al 5%, se mantiene en el modelo. Se muestra también el R² de Nagelkerke que explica la proporción de la varianza de la variable dependiente explicada por las variables predictoras.

La valoración de los modelos se hizo a partir del análisis multicriterio y no sobre la base de algún criterio en particular, pero si fue observada con prioridad la capacidad del modelo para clasificar correctamente

los pacientes como necesitados o no de recibir terapia antirretroviral, medida a partir del porcentaje de clasificación correcta.

2.4 Criterios para la comparación de la exactitud del modelo como pruebas de asociación entre el estado inmunológico y nutricional en personas con VIH/sida.

El primer elemento que se tuvo en cuenta fue el porcentaje de clasificación correcta del modelo. Como un segundo elemento se consideró la exactitud de los modelos como herramienta para el diagnóstico, medida por la sensibilidad (S) y la especificidad (E). Según Armesto, et al (2011), la sensibilidad de una prueba diagnóstica es la probabilidad de obtener un resultado positivo cuando el individuo tiene la enfermedad. Mide su capacidad para detectar la enfermedad cuando está presente. La especificidad de una prueba indica la probabilidad de un resultado negativo cuando el individuo no tiene la enfermedad. Mide su capacidad para descartar la enfermedad cuando esta no está presente. A los efectos del presente trabajo investigativo se entiende como enfermedad que el individuo tenga un conteo de linfocitos CD4+ < 350 al año de seguimiento, equivalente a necesidad de terapia antirretroviral según las Pautas Cubanas para la Atención Integral a las personas con VIH/sida (MINSAP Cuba, 2009) Para valorar la factibilidad de la ecuación logística como instrumento predictor se utilizaron las curvas ROC (Receiver Operating Characteristics, características operativas del receptor) que evalúan de forma conjunta sensibilidad y especificidad.

La razón de verosimilitud (RV) es otro indicador de la calidad del desempeño de un test diagnóstico. La Razón de Verosimilitud de Positivo (RVP) determina cuántas veces más probable es que el test sea positivo en los enfermos que en los no enfermos. Valores mayores de RVP indican mejor capacidad para diagnosticar la presencia de la enfermedad. La Razón de Verosimilitud de Negativo (RVN) explica cuántas veces más probable es que el test sea negativo en los enfermos que en los no enfermos. Valores menores de RVN indican mejor capacidad diagnóstica de la prueba (mejor capacidad para diagnosticar la ausencia de la enfermedad).

Se determinó, además, el valor predictivo del resultado positivo (VPP), como la proporción de resultados positivos válidos entre los resultados positivos de la prueba. El valor predictivo del resultado negativo (VPN), que es la proporción de individuos sanos válidos entre el total de resultados negativos y el valor global, definido también como eficiencia (VG), proporción de resultados válidos entre la totalidad de pruebas efectuadas.

Por último se determinó el Índice de Youden (1950) (citado por Silva, 1997) denotado por Y, que es otra medida de eficiencia de una prueba y se calcula al sustituir en la expresión $Y = S + E - 1$, los valores de sensibilidad y especificidad. El Y toma valores entre [-1; 1] si toma valores menores o igual a cero la prueba no tiene valor informativo alguno. La prueba es tanto mejor, cuanto más próximo se encuentre Y de 1.

2.5 Determinación de las Áreas Bajo las Curvas ROC y su significación.

La curva ROC es un gráfico en el que se observan todos los pares sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados. En el eje (y) de coordenadas se sitúa la sensibilidad o fracción de verdaderos positivos, definida como se expuso anteriormente y calculada en el grupo de enfermos. En el eje x se sitúa la fracción de falsos positivos o 1-especificidad, definida como Falsos Positivos/ (Verdaderos Negativos + Falsos Positivos) y calculada en el subgrupo no afectado, cuanto más alejada del eje de abscisas esté la curva que se genera uniendo estos puntos, más eficiente resulta la prueba diagnóstica.

El área bajo la curva ROC coincide con la probabilidad de que se distinga correctamente un individuo sano de uno enfermo, es por ello que el peor test diagnóstico es el que tiene una curva ROC que coincide con la diagonal, por debajo de la cual hay un área de 0,5. Para detectar si los modelos tienen una calidad adecuada como test diagnóstico se prueba la hipótesis $H_0: A = 0,5$ contra la alternativa $H_1: A \neq 0,5$, donde A es el Área bajo la curva ROC.

Para el desarrollo de esta investigación fueron utilizados los software EPIDAT (Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados, versión 3.1) MatLab y SPSS versión 11.0.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1. Selección de variables para el análisis:

Las variables cuantitativas que se incluyeron en el análisis de regresión logística fueron las variables nutricionales para las cuales resultaron diferentes los valores medios de los grupos, con una significación

de hasta el 15%. Las variables, las medias por grupos ($CD4_2 \geq 350$ y $CD4_2 < 350$), el valor del estadístico y la significación asintótica se muestran en la tabla 3. Del conjunto de variables bioquímicas solamente el valor medio de la albumina resultó diferente entre los grupos definidos por la variable dependiente. Las variables antropométricas tienen mayor representación con sus gradientes: GIMC, GPeso, GCB y GAGB. En todas estas variables nutricionales se encontró un valor medio inferior en el grupo de personas VIH/sida con mayor deterioro de su sistema inmunológico ($CD42 < 350$), lo cual evidencia la relación existente entre el estado inmunológico y nutricional del individuo descrito en otros estudios (Duggal, et al 2012).

Es importante resaltar que la pérdida relativa del peso y del IMC como variables antropométricas que indican la preservación de todos los compartimientos del cuerpo fue altamente significativa en un año de evolución para aquellas personas con VIH/sida que al final de dicho período de tiempo tenían un conteo de las células $CD4+$ por debajo de 350 células/ mm^3 .

Tabla 3: Variables nutricionales e inmunológicas que aportaron diferencia entre los grupos definidos por la necesidad de terapia antirretroviral al año de seguimiento ($CD42 \geq 350$; $CD42 < 350$)

Variable	Medias por grupos de la variable respuesta		Prueba U Mann Whitney	
	$CD42 \geq 350$	$CD42 < 350$	Z	p
Alb1*	45,292	43,8	-2,092	0,036
GPeso*	0,015	-0,018	-3,574	<0,001
GIMC*	0,015	-0,018	-3,574	<0,001
GAGB*	0,036	-0,067	-1,630	0,103
GCB*	0,005	-0,012	-1,858	0,063
CD41	530,307	335,698	-5,117	<0,001
GCD4	0,496	-0,088	-4,130	<0,001

* variables nutricionales

En el estudio de asociación de la variable grupos y la necesidad de terapia antirretroviral al año de seguimiento utilizando la regresión logística y el grupo I como categoría de referencia se encontraron los siguientes resultados: grupo II (OR: 3,77; IC:1,038 – 10,88), grupo III (OR: 0,63; IC: 0,18 – 2,12) y el grupo IV (OR: 13,82; IC:3,82 – 49,44), por lo que el grupo según el estado inmunológico constituye un factor asociado a la necesidad de terapia antirretroviral al año de seguimiento.

Los años de diagnóstico no resultaron asociados significativamente con la variable respuesta (OR: 1,76; IC: 0,82 – 3,56; $p = 0,14$) no obstante se mantuvo en el análisis como posible efecto confusor o de interacción.

El método de Mantel Haenszel en el análisis estratificado dio como resultado homogeneidad de OR entre los diferentes grupos según el estado inmunológico y la exposición o no a los fármacos antirretrovirales controlados por los años de diagnóstico confirmatorio y la variable respuesta (OR:1,84; IC:0,71 - 4,77; $p = 0,65$), lo mismo ocurrió con el sexo y la edad, que a pesar de no ser estadísticamente relevantes, fueron estudiadas, en los estratos de los grupos y los años de diagnóstico confirmatorio. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Asociación entre las variables sexo, y edad y la necesidad de imponer terapia antirretroviral al año de seguimiento ($CD42 < 350$) controlado por los grupos inmunológicos y años de infección

Variable estratificada	variable	OR Ajustado	IC 95%	Probabilidad Homogeneidad de razón de ventajas
Grupo según el estado inmunológico y la exposición o no a los fármacos antirretrovirales.	Sexo	1,514	[0,538; 4,260]	0,249
	Edad	0,948	[0,369; 2,434]	0,313
	Años de infección	1,841	[0,710; 4,773]	0,650
Años de infección	Sexo	1,837	[0,752; 4,490]	0,459
	Edad	1,028	[0,461; 2,294]	0,355

Se utilizó el método de selección por pasos hacia delante y se incluyeron como variables independientes las variables nutricionales cuantitativas mostradas en la tabla 4, aunque GAGB y GCB, no resultaron significativas al 5%, se decidió incorporarlas al análisis porque no sobrepasan el umbral que se ha fijado en términos de significación para este estudio. El modelo resultante sólo incluyó la constante y GIMC (Modelo I). Posteriormente se incorporaron al análisis las variables cualitativas y sus posibles

interacciones y se introdujo además del GIMC la variable grupo. El Modelo II incluye la constante, GIMC y los grupos.

Se partió del presupuesto de que un modelo que incluya el conteo de linfocitos CD4+ al año de seguimiento, considerada en esta investigación como “Gold Standard”, tiene que ser más fiable que cualquier otro y se ajustó el modelo que tiene como variables predictoras el GCD4 y los grupos según el estado inmunológico (Modelo III). Este modelo tiene como única finalidad establecer un patrón de comparación para los modelos anteriores pues está ajustado en función de variables inmunológicas solamente y requiere del conteo de CD4 al año de seguimiento, que es precisamente lo que se desea evitar o al menos, poder proponer el tratamiento adecuado, aún cuando no se tenga el resultado de la prueba.

Los modelos I y II estiman la probabilidad de que un paciente pase a la categoría de necesidad de terapia antirretroviral por criterio inmunológico a partir de la variación de variables nutricionales. Para todos los modelos se consideró como variable dependiente la variable dicotómica conteo de las células CD4+ al final del período que toma valor 0 si $CD4 \geq 350$ y 1 si $CD4 < 350$.

3.1 Modelo I. Regresión logística con GIMC.

El método por pasos en la regresión logística, utilizando como variables independientes las cuantitativas que se reportan en la tabla 3 escogió solo al gradiente del IMC tal y como se refleja en la tabla 5.

Tabla 5. Estimación de la función de regresión logística usando como variable independiente el Gradiente de IMC.

Variables independientes	Beta	E.T.	Wald	Sig	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B). Inferior Superior
GIMC	-12,28	4,307	8,141	0,004	4,60E-06	0,000 0,021
Constante	-0,591	0,202	8,546	0,003	0,554	

Variable dependiente: conteo de las células CD4+ como criterio de TARV ($CD4 < 350 = 1$ y $CD4 \geq 350 = 0$).

El modelo estimado resultó ser:

$$\text{Probabilidad (CD42 < 350)} = \frac{1}{1 + e^{-(-0,591 - 12,289 \text{GIMC})}} \quad (\text{Modelo I})$$

Este modelo genera una clasificación correcta de casos del 68,6 %. En este modelo aunque la especificidad es 90,7%, la sensibilidad es muy baja, sólo 30,2%. La desviación de con respecto al modelo saturado fue de 144,78 con un coeficiente de determinación de 0,111

Como se aprecia del análisis de la ecuación y en particular el signo del coeficiente del gradiente de índice de masa corporal, en la medida que haya mayor pérdida de IMC será mayor la probabilidad de que el valor de CD42 descienda por debajo de 350

La variable que mejor explicó el deterioro inmunológico resultó ser el gradiente del índice de masa corporal calculado como $GIMC = (IMC2 - IMC1)/IMC1$. Aunque no se reportan trabajos anteriores que valoren la utilidad del cambio relativo del IMC en un intervalo de tiempo determinado como medida de asociación a la evolución inmunológica de las persona con VIH/sida, sí se ha demostrado que la medición de este parámetro representa un marcador de alta potencialidad para ser utilizado como criterio de evolución de la infección por VIH y para el inicio de la TARV en países de limitados recursos económicos (Langford et al 2007), al igual que otras variables nutricionales. (Morón, 2009)

3.2 Modelo II. Regresión logística con GIMC y los grupos que distinguen los pacientes según el estado inmunológico y el uso de terapia antirretroviral.

Se estudió el posible efecto confusor de la variable grupos según el estado inmunológico y la exposición o no a los fármacos antirretrovirales sobre las variables que constituyen factor de riesgo, para ello se utilizó el método introducir y el resultado se muestra en la tabla 6.

El modelo II resultante fue el siguiente:

$$\text{Probabilidad (CD42 < 350)} = \frac{1}{1 + e^{-(-1,264 - 12,845 \text{GIMC} + 1,396 \text{Z2} - 0,556 \text{Z3} + 2,718 \text{Z4})}}$$

Con este modelo se obtiene una clasificación correcta de casos del 80,5 % y un coeficiente de determinación de 0,376, presenta una sensibilidad de 60,5% y una especificidad del 92%. La desviación de este modelo respecto al modelo saturado fue de 116,86.

La variable grupo reportó una diferencia en desviación $144,78 - 116,85 = 27,93$ que resultó significativa para una χ^2 con 3 grados de libertad con una probabilidad de $3,75 \times 10^{-6}$ lo que justifica estadísticamente la inclusión de los grupos. Este factor no confunde la relación y la interacción con la variable principal, GIMC, no resultó significativa. El cambio en el coeficiente de GIMC es solo un 4,5% $[(-12,845 - (-12,289)) / -12,289 = 0,045$ y mantiene su signo.

Tabla 6. Estimación de la función de regresión logística con la inclusión del gradiente del IMC y variables dummy que distinguen los grupos de pertenencia de la PVIH/sida que se siguieron durante un año.

Variables independientes	Beta	E.T.	Wald	Sig	Exp B	I.C. 95,0% para EXP(B).	
						Inferior	Superior
GIMC	-12,845	4,526	8,054	0,005	000	000	0,019
Z2	1,396	0,569	6,017	0,014	4,038	1,324	12,315
Z3	-0,556	0,658	0,713	0,398	0,574	0,158	2,085
Z4	2,718	0,708	14,718	0,000	15,14	3,778	60,708
Constante	-1,264	0,358	12,487	0,000	0,283		

Variable dependiente: conteo de las células CD4₂₊ como criterio de TARV (CD4₂ < 350=1 y CD4₂ ≥ 350=0).

Para cada uno de los grupos se puede encontrar un modelo particular asignando los valores respectivos de las variables ficticias, los modelos resultantes se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Modelos específicos para cada grupo según el modelo logístico II.

Grupo	Valores de Z _i	Ecuación Pr(CD4 < 350) =	Resultante	GIMC para el valor de corte de 0,5
I	Z ₂ =0, Z ₃ =0, Z ₄ =0	$\frac{1}{1 + e^{1,264 + 12,845gimc}}$		-0,0984 (-9,84%)
II	Z ₂ =1, Z ₃ =0, Z ₄ =0	$\frac{1}{1 + e^{-0,132 + 12,845gimc}}$		0,0103 (1,03%)
III	Z ₂ =0, Z ₃ =1, Z ₄ =0	$\frac{1}{1 + e^{1,82 + 12,845gimc}}$		-0,1417 (-14,17%)
IV	Z ₂ =0, Z ₃ =0, Z ₄ =1	$\frac{1}{1 + e^{-1,454 + 12,845gimc}}$		0,1132 (11,32%)

En la última columna de la tabla 7, aparece para cada uno de los grupos a partir de qué valor aproximado de IMC se considera que es más probable que un paciente alcance un nivel de linfocitos T CD4₊ por debajo de 350 al cabo de un año. En ambos tipos de modelos, el general y los específicos por grupo, el valor de probabilidad para la clasificación fue 0,5. Como se puede apreciar los grupos que en el momento inicial tienen valores de CD4 por debajo de 350 (II y IV) aun con una ganancia de IMC tienen riesgo de que al cabo del año se mantengan por debajo de ese nivel, aunque en el grupo IV la situación es aún más severa porque con una ganancia promedio del 11,32 % en el IMC en el período de un año, pueden tener un conteo de células T CD4₊ por debajo de 350 al final de dicho período, lo anterior pudiera ser explicado si tenemos en cuenta que determinadas combinaciones de fármacos antirretrovirales se han asociado a la aparición del síndrome de lipodistrofia (Baril et al.; 2009). Por su parte el grupo II, que no está sometido a terapia antirretroviral, sólo puede ganar como promedio hasta 1,03 % de IMC para que comience el descenso del conteo de CD4 por debajo de 350. En los grupos I y III, que comienzan el estudio con un conteo de CD4 por encima de 350 este valor solo comienza a descender a partir de pérdidas de IMC del 10 y 14% respectivamente según el modelo logístico encontrado en la presente investigación.

El exponencial del coeficiente correspondiente a una variable dummy estima la magnitud en que varía el riesgo de que ocurra el suceso ($CD4 < 350$) comparada esa categoría con la de referencia, en este caso el grupo I. Como se observa de la tabla 6, para el mismo valor de GIMC, un paciente clasificado en el grupo II tiene un riesgo que es 4,038 veces el del grupo I, y uno del grupo IV, tiene más de 15 veces el riesgo de uno del grupo I de tener al cabo del año un conteo de linfocitos T CD4+ por debajo de 350. El riesgo de los individuos del grupo I es $1/0,574 = 1,74$ veces el del grupo III, esto es explicable ya que los pacientes del grupo III, además de tener un conteo de linfocitos T CD4+ en el momento inicial superior a 350, similar a los del grupo I, están sometidos a terapia antirretroviral.

Las curvas logísticas estimadas por cada grupo inmunológico se presentan en la figura 1, como se puede observar independientemente del grupo, los valores más altos de probabilidad están asociados a valores negativos de GIMC, a mayores pérdidas de IMC habrá una mayor probabilidad de que la variable dependiente tome valor 1, o lo que es equivalente que el conteo de linfocitos CD4 al año de seguimiento sea inferior a 350 células/mm³. El valor de probabilidad disminuye en la medida que las pérdidas de IMC sean menores o que hayan ganancia en el IMC. Si se hace un corte imaginario a nivel de $p = 0,5$ (línea horizontal paralela al eje de las abscisas) se observan con mayor claridad los resultados comentados acerca de la última columna de la tabla 7.

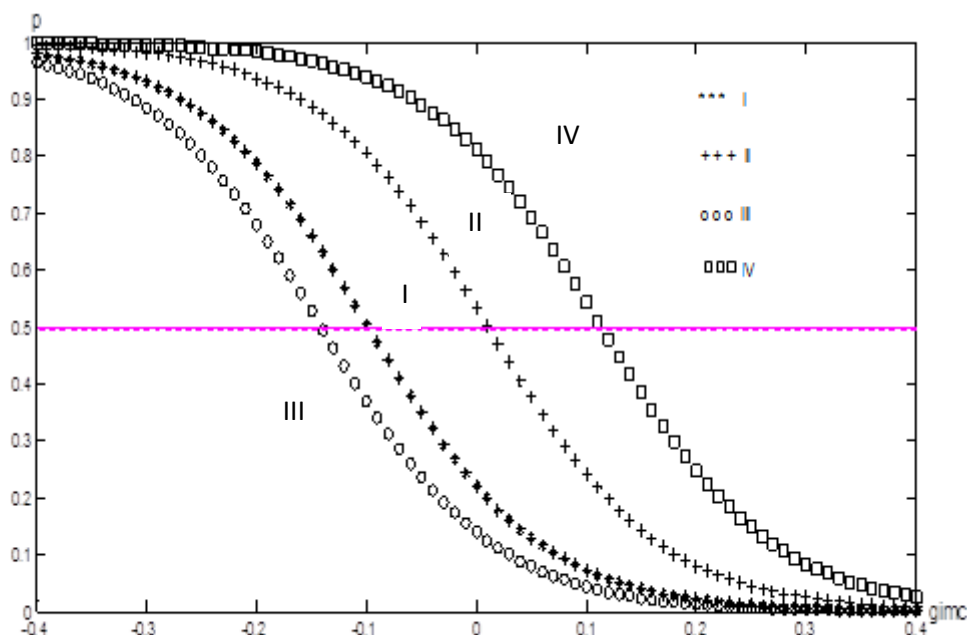


Figura 1. Curvas logísticas para cada grupo en el modelo II

3.3 Modelo III. Regresión logística con variables inmunológicas

Para lograr un patrón de comparación de los modelos logísticos I y II anteriormente descritos con uno que tuviese en cuenta el estándar utilizado como criterio inmunológico para imponer terapia, el conteo absoluto de las células T CD4+, se procedió a desarrollar un modelo donde las variables predictoras fueron los grupos y el cambio relativo de los CD4 en el período de un año de seguimiento (GCD4). En este modelo también se justifica la estratificación por grupos ya que el valor de OR ajustado es de 19,688 incluso mayor que el encontrado para el modelo II. La tabla 8 muestra la salida para este modelo.

El modelo III estimado fue:

$$\text{Probabilidad (CD42 < 350)} = \frac{1}{1 + e^{-(-1,723 - 2,372\text{GCD4} + 2,614Z_2 - 0,245Z_3 + 4,199Z_4)}}$$

Este modelo clasifica correctamente el 81,5 % de los casos y un coeficiente de determinación de Nagelkerke de 0,459. Presenta una sensibilidad de 62,8% es decir la proporción de necesitados de terapia antirretroviral que son detectados por el modelo es 0,628 mientras la proporción de no necesitados de terapia que detecta el modelo es 0,921 por lo que se dice que el modelo como herramienta para diagnóstico es muy específico.

En relación con los riesgos de los grupos con respecto a la categoría de referencia para el mismo valor de GCD4, un paciente clasificado en el grupo II tiene un riesgo que es 13,65 veces el del grupo I, y uno del grupo IV, tiene 66,62 veces el riesgo de uno del grupo I de tener al cabo del año un conteo de linfocitos T CD4+ por debajo de 350. El riesgo de los individuos del grupo I es $1/0,78 = 1,28$ veces el de un paciente del grupo III si tienen el mismo gradiente de CD4.

Tabla 8. Estimación de la función de regresión logística con la inclusión del gradiente de CD4 y variables dummy que distinguen los grupos de pertenencia de la PVIH/sida que se siguieron durante un año.

Variables independientes	Beta	E.T.	Wald	Sig	Exp B	I.C. 95,0% Inferior	para EXP(B). Superior
GCD4	-2,372	0,672	12,448	0,000	0,093	0,025	0,348
Z2	2,614	0,707	13,671	0,000	13,650	3,415	54,556
Z3	-0,245	0,670	0,134	0,714	0,782	0,210	2,909
Z4	4,199	0,946	19,707	0,000	66,640	10,436	425,520
Constante	-1,723	0,399	18,669	0,000	0,178		

Variable dependiente: conteo de las células CD4+ como criterio de TARV ($CD4 < 350 = 1$ y $CD4 \geq 350 = 0$).

3.5 Comparación de los criterios estadísticos de los modelos

En cuanto a los indicadores de bondad de ajuste se puede observar en la tabla 9 que la Prueba de Hosmer y Lemeshow en los tres modelos verifican que no hay diferencias significativas entre los valores observados y los pronosticados por los modelos. Las variables incluidas son significativas a un nivel del 5%. El coeficiente de determinación, R^2 de Nagelkerke, da como el mejor modelo el III que explica el 48,3% de la varianza de la variable dependiente, seguido por el modelo II que explica el 37,6% y finalmente el I que tan solo explica el 11,1%. Según la desviación, criterio del tipo mientras menos mejor, útil para comparar los modelos I y II, señala como mejor el modelo II en relación con el I. En cuanto a criterios estadísticos el modelo III es el mejor y ha sido, además, empleado como patrón de comparación en el presente artículo.

Tabla 9: Medidas de Bondad de ajuste de los modelos.

Modelo	Significación de la variable independiente	Bondad de ajuste Lemeshow	Hosmer	R^2 de Nagelkerke	-2LL (Desviación)
		Chi Cuadrado	p		
I	0,004	6,474	0,594	0,111	144,78
II	0,005	5,165	0,740	0,376	116,86
III	<0,001	7,194	0,516	0,483	103,45

3.6 Comparación de los criterios que evalúan la exactitud de los modelos

Las medidas encontradas están resumidas en la Tabla 10. Los tres modelos presentados muestran valores de especificidad mucho mayores que los de sensibilidad, es decir la capacidad de predecir la no necesidad de terapia antirretroviral es mayor que la capacidad para predecir la necesidad de introducir la misma a partir de un criterio inmunológico. El Índice de Youden ubica como mejor modelo el III seguido por el II.

Los Valores Predictivos Positivos y Negativos señalan como mejores los modelos II y III con una mayor probabilidad. Si observamos el porcentaje de clasificación correcta global VG, los mayores valores corresponden con los modelos III y II.

Tabla 10. Medidas que evalúan la exactitud de los modelos en cuanto a la capacidad predictiva

Modelo	S	E	I _V	RVP	RVN	VPP	VPN	VG
I	30,20	90,70	0,209	3,247	0,770	0,650	0,694	68,64
II	60,50	92,00	0,525	7,563	0,429	0,813	0,802	80,51
III	62,80	92,10	0,549	7,949	0,404	0,818	0,812	81,36

En cuanto a las Razones de Verosimilitudes del Positivo, $RVP_{\text{modeloIII}} > RVP_{\text{modeloII}} > RVP_{\text{modeloI}}$ por lo que el modelo III es mejor que el II y este a su vez mejor que el I para confirmar la presencia de la necesidad de terapia antirretroviral en los pacientes con VIH sida.. Por otro lado $RVN_{\text{modeloIII}} < RVN_{\text{modeloII}} < RVN_{\text{modeloI}}$ por lo que el modelo III es mejor que el II y este a su vez mejor que el I para confirmar la ausencia de la necesidad de terapia antirretroviral en los pacientes al cabo del año de seguimiento. Se ratifica con la comparación de las RV que el orden de los modelos en cuanto a los valores puntuales de esta medida es III, II y I.

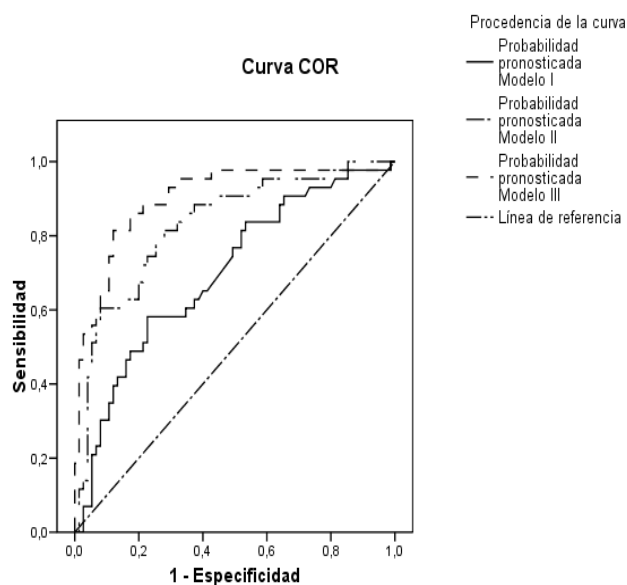
Para concluir la comparación se determinó el área bajo la curva ROC y sus respectivos Intervalos de Confianza, para los tres modelos ajustados (tabla 11), y se obtuvo que el modelo estimado con el gradiente de CD4 es el que aporta una mayor probabilidad de discriminar entre pacientes con CD4 por debajo de 350 y aquellos con valores mayores o iguales de 350.

Tabla 11. Área bajo las curvas ROC

Modelo	Área bajo la curva (ABC)	Significación	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite Superior
I	0,6980	< 0,001	0,600	0,796
II	0,8320	< 0,001	0,754	0,909
III	0,8901	< 0,001	0,825	0,954

En los tres modelos estimados los valores de significación son inferiores a 0,05 por lo que se puede rechazar la hipótesis nula y concluir que el área bajo la curva ROC, es significativamente distinta de 0.5. En términos probabilísticos; en pacientes con VIH la probabilidad de distinguir entre uno con criterio de terapia y otro que no lo tenga, es estadísticamente diferente de 0,5. Los tres modelos son útiles para hacer esta discriminación pero destacan como mejores los modelos III y II.

Comparando los valores de las áreas (tabla 11) y la figura 2 que muestra la distancia de cada una de las curvas hasta la diagonal de referencia, se puede concluir que las curvas generadas a partir de las probabilidades pronosticadas por los modelos II y III muestran una discriminación excelente ($0.8 \leq \text{ROC} < 0.9$)

**Figura 2.** Curvas COR para los modelos ajustados

La comparación de las áreas bajo la curva de los modelos II y III dio como resultado un valor de Ji cuadrado de 2,58 con una probabilidad de 0,108 que indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos modelos en cuanto al poder discriminatorio entre las dos categorías de la variable respuesta, por lo cual se ratifica el valor del gradiente del IMC, (teniendo en cuenta el estado inmunológico según el conteo de las células CD4+ y el uso de los antirretrovirales) como una medida de cambio relativo en el intervalo de un año que se asocia a la necesidad de introducir los antirretrovirales a las personas infectadas con el VIH que no lo usaban o de cambiar la combinación de los mismos en aquellos que ya estaban bajo tratamiento. Como índice antropométrico que solo utiliza la talla y el peso del paciente, representa una alternativa sencilla, barata y al alcance de todas las unidades de salud, incluyendo los consultorios del nivel primario de atención, en los cuales se realiza en Cuba el seguimiento de las personas con VIH/sida. Si bien el IMC no puede sustituir el conteo de los linfocitos CD4+ como estándar de oro en el pronóstico de progresión de la enfermedad por VIH, su cambio durante un año sí representa, según los resultados encontrados en este estudio, una herramienta que el médico y la enfermera de la atención primaria pudieran utilizar en la vigilancia de los asintomáticos y monitoreo de la respuesta a la terapia antirretroviral a través de la aplicación de las ecuaciones matemáticas encontradas en la presente investigación para los diferentes subgrupos de pertenencia de la persona con VIH/sida.

4. CONCLUSIONES.

En la búsqueda de un modelo que sea capaz de medir la progresión de la infección se ha constatado que las variables nutricionales puras no pueden ser utilizadas para predecir el estado inmunológico de los pacientes. Han sido las variables que expresan evolución, (los gradientes) las que han resultado mejores estimadores.

Si se considera al mismo tiempo el estado inmunológico inicial según el conteo de las células CD4+ y el uso o no de la terapia antirretroviral, el modelo matemático con el cambio relativo del IMC gana en sensibilidad hasta alcanzar valores cercanos a los que es capaz de aportar el gradiente de los CD4 como variable independiente. Este resultado tiene un gran valor en el seguimiento de los individuos con VIH/sida, tanto aquellos expuestos como los no expuestos a los antirretrovirales en países de bajos recursos económicos donde pudiera ser posible la realización de un primer conteo de las células CD4+ al inicio de la infección y al inicio del tratamiento, pero la imposibilidad del monitoreo de su estado inmunológico a través de esta técnica por su alto costo, en este caso el cambio experimentado por su IMC en el intervalo de un año pudiera representar una alternativa sencilla, fácil de realizar y al alcance de las unidades de salud de estos países, incluyendo el nivel de atención primario.

En particular el Gradiente de Índice de Masa Corporal se ha podido utilizar con esta finalidad. En el presente trabajo se demuestra que no existen diferencias relevantes entre la eficiencia de este modelo para estimar el posible cambio en el estado inmunológico de los pacientes afectados y la eficiencia del modelo que incluye como variable independiente el gradiente de CD4.

La Regresión Logística continúa siendo una poderosa herramienta en la investigación sanitaria que complementada con las medidas que avalan la calidad de las estimaciones obtenidas a partir de las tablas de contingencia y el uso de las curvas ROC constituyen una valiosa metodología para encontrar no solo un instrumento para comparar diferentes métodos de diagnóstico, sino también para proponer modelos matemáticos de predicción.

**RECEIVED DECEMBER 2012
REVISED NOVEMBER 2013**

REFERENCIAS

- [1] ABRAHANTES Y., PÉREZ J., KOURÍ, V., FONSECA, C., BALY, A. TÁPANES, T. (2010): Factores asociados a la progresión rápida a sida en individuos cubanos. Rev Cub. Med Trop 62, 146-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- [2] ARMESTO D. (2011): Pruebas diagnósticas: Curvas ROC. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 1, 77-82. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2011/n1/armesto.html>
- [3] BARIL JG, JUNOD P, LEBLANC MD, DION H, THERRIEN R, LAPLANTE L. (2009): HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. Can J Infect Dis Med Microbiol 16, 233-243. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095035/>

- [4] BERDASCO GÓMEZ A. (2002): Evaluación del estado nutricional del adulto mediante la antropometría. Rev. Cub. Aliment Nutr 16, 146-52. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol16_2_02/ali09202.pdf
- [5] DÍAZ SÁNCHEZ ME. (2008): **Manual de técnicas antropométricas para estudios nutricionales**. Instituto de nutrición e higiene de los alimentos. La Habana.
- [6] DUGGAL S, CHUGH TD AND DUGGAL AK. (2012): HIV and Malnutrition: Effects on Immune System. Review Article. Clinical and Developmental Immunology, Article ID 784740, 8 pages doi:10.1155/2012/784740). Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/cdi/2012/784740/>
- [7] ESPINOSA BORRÁS A, MARTÍNEZ GONZÁLEZ C, BARRETO PENIÉ J, SANTANA PORBÉN S. (2007): Esquema para la evaluación antropométrica del paciente hospitalizado. Rev. Cub. Alim. Nutr 17(1):72-89. Disponible en: http://www.revicubalimentanut.sld.cu/Vol_17_1/Art6_72_89.pdf
- [8] HADDAD A., REYES-TERÁN G, (2003): HIV MEDICINE. Editado por: Christian Hoffmann y Bernd Sebastian Kamps. Flying Publisher. Paris. France. Disponible en: www.FlyingPublisher.com
- [9] HOSMER, D.W, LEMESHOW, S. (2000): **Applied Logistic Regression** Wiley, Chichester.
- [] GURNEY M, JELLIFFE DB. (1973): Arm Anthropometric in nutritional assessment for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. Amer-J-Clin-Nutr 26, 912-915. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomajcn.nutrition.org/whalecom0/content/26/9/912.full.pdf+html>
- [10] LANGFORD,S.E., ANANWORANICH,J. AND COOPER D.A. (2007): Predictors of disease progression in HIV infection: a review. AIDS Res Ther. 4: 11. doi: 10.1186/1742-6405-4-11. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>
- [11] LU J, SHENG A, WANG Y, ZHANG L, WU J, SONG M, HE Y, YU X, ZHAO F, LIU Y, SHAO S,] LAN J, WU H, WANG W. (2012): The Genetic Associations and Epistatic Effects of the CCR5 Promoter and CCR2-V64I Polymorphisms on Susceptibility to HIV-1 Infection in a Northern Han Chinese Population. 16, 1369-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23057571>
- [12] MARTORELL R, YARBROUGH C, LECHTIG A, DELGADO H, KLEIN RE. (1976): Upper arm anthropometric indicators of nutritional status. Ame-J-Clin-Nutr; 29, 46-53. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomajcn.nutrition.org/whalecom0/content/29/1/46.full.pdf+html>
- [13] MESSOU E., GABILLARD D, MOH,R, INWOLEY A, SORHO S, EHOLIE S, ROUET F, SEYLER C, DANEL C. AND ANGLARET X. (2008): Anthropometric and immunological success of antiretroviral therapy and prediction of virological success in west African adults. Bull World Health Organ. 86, 435–442. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2486368/>
- [14] MINSAP (2009): 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. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/cuba_art.pdf
- [15] MORÓN C. AND VITERI F.E.(2009): Update on common indicators of nutritional status: food access, food consumption, and biochemical measures of iron and anemia. Nutrition Reviews 67, 31–35. doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00156.x). Disponible en: <http://hinarigw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1111/j.1753-4887.2009.00156.x/pdf>
- [16] MURRI, R, GUARALDI, G, LUPOLI P, CRISAFULLI, R, MARCOTULLIO S, SCHLOESSER F, WU A. (2009): **Rate and Predictors of Self-Chosen Drug Discontinuations in Highly Active Antiretroviral Therapy-Treated HIV-Positive Individuals**. AIDS PATIENT CARE and STDs 23, Mary Ann Liebert, Inc DOI: 10.1089=apc.2007.0248
- [17] REUS, S PORTILLA, J, GIMENO, A SÁNCHEZ-PAYÁAJ GARCÍA-HENAREJOB J.A. MARTÍNEZ- MADRIDB O. USÓC, J. (2004): Factores predictivos de progresión y muerte en pacientes con infección avanzada por el VIH en la era de la terapia antirretroviral altamente activa. Enferm Infecc Microbiol Clin. Mar; 22 (3) :142-9. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/predictores-progresion-muerte-pacientes-infeccion-avanzada-vih-13058022-originales>.
- [18] SÁNCHEZ CANTALEJO RAMÍREZ, E. (2000): Regresión Logística en Salud Pública. **Escuela Andaluza de Salud Pública.Series Monografías No.26**.
- [19] SILVA AYÇAGUER J.C. (1997): **Cultura estadística e investigación científica en el campo de lasalud: una mirada crítica**. Ed Diaz de Santos.
- [20] SRASUEBKUL P, UNGSEDHAPAND C, RUXRUNGTHAM K, BOYD MA, PHANUPHAK P, COOPER DA, LAW MG. (2007): Predictive factors for immunological and virological endpoints in Thai patients receiving combination antiretroviral treatment. **HIV Med.** 8, 46-54

[21] ZULU I., HASSAN, G, NJOBVU L, DHALIWAL, W, SIANONGO S, AND KELLY, P. (2008): Cytokine activation is predictive of mortality in Zambian patients with AIDS-related diarrhea. BMC Infect Dis. 8: 156.. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/156>