

La metabolómica por resonancia magnética nuclear como herramienta en la investigación de metabolitos, biomarcadores y rutas metabólicas relacionados con la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1 (VIH-1): Revisión descriptiva de la literatura mundial

Nuclear magnetic resonance metabolomics as a tool in the investigation of metabolic pathways, metabolites and biomarkers related to Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) infection: Descriptive review of the world literature

Rafael David Fontecha Torrado*, María Gabriela Vellojín Vega*, León Gabriel Gómez Archila+

*Estudiante Química Farmacéutica Universidad CES Medellín, Colombia +Químico Farmacéutico

Resumen

Antecedentes: La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) es considerada por la ONUSIDA como una de las pandemias que enfrenta la sociedad actualmente y la más mortífera de nuestro tiempo, por lo tanto, durante este tiempo que la sociedad ha convivido junto con ésta pandemia y que los estudios para entenderla han venido en aumento, se han apreciado cambios a nivel metabólico en los pacientes que padecen la infección tratados o no tratados mediante Terapia Antirretroviral (TAR), así que determinar cuáles metabolitos son aquellos afectados y las causas para que se propicie un cambio establece un interés científico presente, es así como la metabolómica por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) utilizada por ciertos estudios entrega nuevo conocimiento de interés para el entendimiento de la infección por VIH y los cambios metabólicos asociados con ella. **Objetivos:** Condensar conocimiento ya recogido a través de la revisión de diferentes estudios realizados usando metabolómica por resonancia magnética nuclear para la identificación de metabolitos, biomarcadores y rutas metabólicas en personas infectadas por el VIH-1.

Palabras Claves: VIH-1, resonancia magnética nuclear, metabolitos, metabolómica, biomarcadores

Abstract

Background: Infection by the human immunodeficiency virus (HIV-1) is considered by UNAIDS as one of the pandemics facing society today and the deadliest of our time, therefore, during this time that society has lived together with this pandemic and that studies to understand it have been increasing, changes have been seen at the metabolic level in patients suffering from the infection treated or not treated by Antiretroviral Therapy (ART), so determining the affected metabolites and the causes to promote a change establishes a current scientific interest, this is how the metabolomics by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) used by certain studies provides new knowledge of interest for the understanding of HIV infection and the metabolic changes associated with it. **Objective:** Condense knowledge already collected through the review of different studies carried out using nuclear magnetic resonance metabolomics for the identification of metabolites, biomarkers and metabolic pathways in people infected with HIV-1

Keywords: HIV-1, nuclear magnetic resonance, metabolites, metabolomic

1. Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se clasifica en VIH tipo 1 y tipo 2(1,2). El VIH-1 fue identificado en 1983 (1) y se ha extendido por todo el planeta alcanzando proporciones pandémicas(3); la expansión del VIH-1 ha aumentado en las últimas décadas (3), esto junto con el lento desarrollo de nuevos tratamientos (4), ya sea en la fase de latencia del virus o en la fase infecciosa, no ha proporcionado inmunidad al organismo frente al VIH-1 (2).

En un sentido biológico el virus de la inmunodeficiencia humana pertenece a la familia de los retrovirus y a la subfamilia de los lentivirus(5), un tipo de virus con material genético del tipo ácido ribonucleico (ARN)(2,5) capaz de utilizar la enzima transcriptasa inversa para acoplar su propia cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) al ADN de la célula viva infectada(2), este virus es el causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)(1,2,5), invade selectivamente los linfocitos T CD4+ (1,5) y los monocitos(2,5), resultando en una caída abrupta de los niveles de linfocitos T CD4+ y

monocitos (5), llegando a niveles críticos, imposibilitando que el organismo se defienda de infecciones oportunistas o cáncer.(2,6)

Durante los cerca de 40 años que han transcurrido desde la identificación del VIH-1, en el campo de la ciencia ha tomado impulso el desarrollo de las ciencias “ómicas”, desde que en 1980 se acuñó el término para definir al estudio realizado sobre un grupo de moléculas(9) desde entonces han destacado 4 ciencias ómicas(10) de las cuales son, la Genómica, encargada del estudio en su totalidad del ADN de un organismo (10,11); la Transcriptómica por su parte se encarga del estudio específico del conjunto de ARN en todos sus tipos y está estrechamente relacionado con la genómica (10,12), la Proteómica, encargada del estudio de las proteínas, su funcionabilidad en la relación entre su estructura y función(10,13)

La cuarta ciencia ómica y la que es de interés para éste artículo es la metabolómica la cual se basa en la identificación por medio de similitud entre los valores espectrales arrojados durante el experimento y un estándar puro de base de datos o generado por el propio laboratorio. (10)

La metabolómica tiene como función catalogar y cuantificar moléculas pequeñas que están presentes en sistemas biológicos, siendo una rama de la bioquímica analítica, como matriz para el desarrollo de la metabolómica se dirige a lugares del cuerpo donde se encuentran presente los subproductos del metabolismo también llamados metabolitos los cuales pueden ser endógenos y exógenos (14) generalmente presentes en muestras biológicas como saliva, plasma sanguíneo y orina (10,14). La metabolómica en humanos está centrada especialmente en moléculas pequeñas como lípidos, aminoácidos, vitaminas y azúcares, en razón del mejoramiento de ésta ciencia la metabolómica ha encontrado su avance al albergar en sí a varios adelantos tecnológicos que han crecido en paralelo con ella, como es la resonancia magnética nuclear (RMN)(10), la cual, ha suministrado más herramientas para continuar con el avance de la metabolómica, pero a estos dos se integran las herramientas informáticas que facilitan el tratamiento estadístico(10), pues gracias a la combinación de éstos tres campos se identifican los metabolitos producidos por los procesos metabólicos(10,15).

2. Metodología

2.1 Búsqueda de la información

Para llevar a cabo el procedimiento de búsqueda literaria de estudios relevantes se realizó una indagación electrónica de revistas de divulgación científica y publicaciones disponibles sobre el tema accediendo a bases de datos bibliográficos que incluyen Elsevier, PubMed, ResearchGate. Esto resultó en la identificación de 85 artículos para el análisis a profundidad.

Una vez definido los artículos se escogieron las palabras clave y se llevó a cabo una búsqueda en la cual se emplearon seis (6) palabras clave: *Human immunodeficiency virus*, *Nuclear magnetic resonance*, *Nuclear magnetic resonance spectroscopy*, *Metabolite*, *Metabolomics*, *Biomarkers*. Aquí consideramos solo aquellas que están relacionados con la temática bajo estudio, incluso las abreviaciones, para reducir la probabilidad de pérdida de información valiosa, entre las abreviaciones se incluyeron: HIV, NMR, NMR H+.

Se separaron los estudios por matrices utilizadas, por los controles a los sujetos de prueba incluidos en el estudio, o de los cuales se tomaron muestras de biofluidos y los metabolitos que eran mencionados como resultado del estudio a consideración.

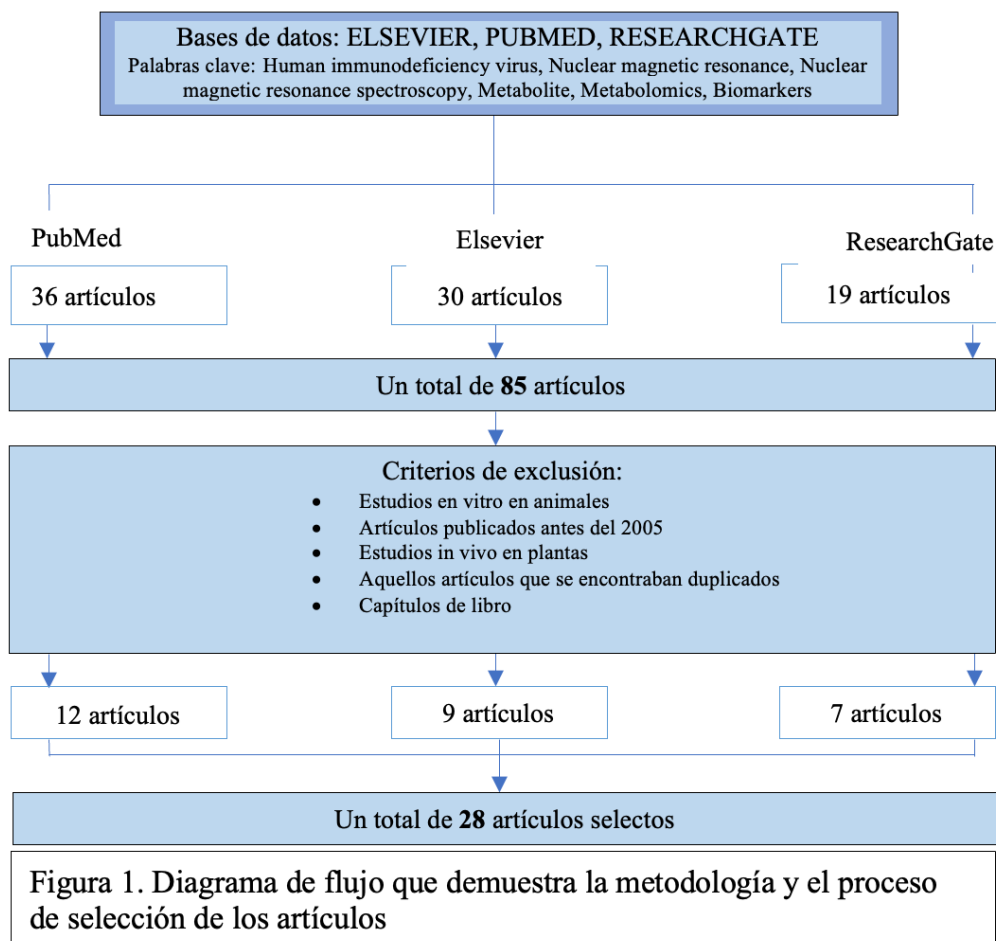
2.2. Análisis de la información

Los artículos seleccionados (85) fueron organizados y analizados, aplicando los criterios de selectividad mostrados en la figura 1 para así identificar los más relevantes; para lo cual se empleó el software *Excel*.

Una vez estudiados los artículos se prosiguió con la información ya estructurada a realizar un análisis sobre los principales artículos con las ideas más relevantes y los puntos más importantes para el tema de estudio, mediante la lectura de los resúmenes, resultados, conclusiones y año de publicación de dichos artículos. Una vez finalizado este trabajo, de los 85 artículos constituidos en la etapa de búsqueda de la información, se seleccionaron 28 como los de mayor relevancia.

Los documentos filtrados fueron leídos con mayor detalle, de este modo se seleccionó los artículos de verdadera relevancia para la investigación para ser analizados bajo los criterios de: *Nombre de artículo*, *Palabras clave*, *Año de publicación*, *Resumen*, *Resultados*, *Observaciones*, *Conclusión*, *Matrix*, *Paciente*, *Estatus*, *Secuencias de Pulsos para el análisis*

por RMN, Metodología estadística, Métodos de análisis multivariado, Metabolitos significativos, Lipoproteínas, Controles de los pacientes, Pruebas complementarias. Para esto se realizó una tabla de análisis y síntesis que nos permitió ver toda la información clasificada, de esta manera se pudo incluir solo la información esencial de cada estudio, comparar y contrastar resultados y a su vez identificar los hallazgos comunes en los artículos.



3.Resultados

Metabolómica por RMN del VIH-1 en muestras de Plasma

Durante el proceso análisis a profundidad de los artículos seleccionados evidenciamos que, una de las matrices más utilizadas es el plasma, un fluido coloidal, donde el 91% de su masa es constituida por agua, el otro 7% corresponde a las proteínas y el restante está constituido por nutrientes, oligoelementos, metabolitos, hormonas y electrolitos, ésta última parte será de interés para los estudios de RMN pues es dónde se encuentra el factor de interés, los metabolitos (16).

En este orden de ideas, se determinó que de los 13 artículos que utilizaban la matriz plasma, en cerca del 70% de los mismo, las lipoproteínas sufrían ciertos cambios, que eran

señalados por los artículos, como punto inicial, se toman los valores considerados normales para lipoproteínas aquellos que se asevera en artículos que se encuentran desbalanceados.

Como demostraron Isaac Rosado Sánchez y Esther Rodríguez Gallego en el 2019, cuando los pacientes no habían iniciado la terapia antirretroviral combinada (cTAR) los niveles de HDL se encontraban por debajo de lo “normal”, con valores de 0.019mmol/L(19) para pacientes que no habían logrado sobrepasar un conteo de 250 CD4/ μ l o también llamados no respondedores inmunológicos (INR), mientras que para pacientes con sí respondedores inmunológicos (IR) fue una concentración de 0.18 mg/dL(19), contrastado con los valores normales, se logra observar que éstos valores son aproximadamente 8 veces menos que los valores ideales de HDL(18) y se encuentra por 5 veces por debajo del límite inferior(18) por su parte el LDL evaluado también antes de iniciar la cTAR, aseveran que los valores que también están por debajo de los grupo control aunque no se presentan valores exactos del grupo control, no infectado, al notar que la concentración es de las concentraciones halladas en pacientes INR fue de 0.00056456mmol/L(19) y para pacientes IR fue de 0.00059461mmol/L(19), ante una concentración que aunque bajo parámetros normales se encuentra por debajo de 2.6mmol/L(18) ésta concentración puede llegar a ser demasiado baja(20) por otro lado, Munger en 2015, presenta datos estadísticos de concentraciones de las anteriores lipoproteínas tratadas, HDL y LDL, en el caso del HDL con concentraciones de 44mg/dL (Como un promedio de las características clínicas iniciales de su grupo de pacientes de 118 con VIH-1) en contraste con lo expuesto por Rosado en 2019, Munger expone que la concentración de HDL aunque es baja es apenas en 16mg/dL(21) inferior al esperado o deseable(18) y se encuentra 4mg/dL por encima del límite inferior (18) en el caso del LDL, se encuentra en una concentración de 108.0mg/dL (21) por encima del nivel deseable por 8mg/dL, pero no llega a tocar el rango de límite superior que se encuentra por 130-159mg/dL(18), cabe recalcar que este estudio fue realizado con 118 voluntarios que padecen infección por VIH desde mínimo 8 años, todos bajo una TAR, con una adherencia de 100% según informa Munger, que deben ser contrastados con los datos obtenidos por Rosado en 2019 tras las 96 semanas de inicio de cTAR, en estos nuevos resultados analíticos, el HDL de los pacientes examinados por Rosado tuvieron una concentración de 0.02119 mmol/L o, tras hacer la conversión, 0.84mg/dL, en el caso de los pacientes INR y en caso de

pacientes IR el valor fue de 0.01913mmol/L(19) o 0.7652mg/dL, valores ínfimos en comparación con cualquiera de los límites, ya sea el deseable o el inferior, en el caso del LDL la concentración en pacientes INR fue de 0.00063067mmol/L y en IR 0.00074751(19), o 0.024mg/dL y 0.028mg/dL respectivamente. Un estudio similar al planteado por Rosado en el 2019, fue el que realizaron Rodríguez-Gallego en 2018, tomando 64 pacientes infectados con un conteo inferior a 200 células TCD4+/ μ l que nunca habían sido tratados para la infección de VIH y que iniciarían un tratamiento, que luego mediría cambio que ocasionó la TAR con respecto al células TCD4+, correlacionando el estado basal del paciente en sus niveles de lipoproteínas y metabolitos como un eje central de la posible respuesta inmunológica que tendrá, es decir el aumento por encima de 250 células TCD4+/ μ L, los datos arrojados por este artículo son especialmente antes de iniciar la TAR, donde se observa la concentración de HDL en 7,8mg/dL (22), un conteo muy bajo, comparado con el nivel mínimo(18), pero alto si es comparado con lo sucedido en el estudio de Rosado en 2019(19), pero en éste estudio no solo cuantifican la concentración de la lipoproteína, sino el tamaño de la misma, en este caso el HDL tiene un tamaño de 11.5nm(22), el LDL con valores de 18.9mg/dL (22), valores bajos en comparación con los niveles “normales” (18) y como en el caso anterior, mayor que los presentados por Rosado en 2019, el LDL presenta un tamaño de 26,5nm según el estudio, es así como Rodríguez-Gallego establecen subclases de tamaños como “grande” “mediano” y “pequeño” tomando como referencia los datos obtenidos de otras 9 subclases(22), en este sentido aseveran que al relación entre lipoproteínas de gran tamaño están relacionados con la recuperación de los pacientes y de alcanzar valores de células TCD4+ superiores a 250células/ μ L, como evidenciamos, el estudio tiene sentidos similares con el de Rosado del 2019 pero no es tan explícito en otros factores de importancia luego de terminado el estudio, pero hace una correlación que altos niveles de tres lipoproteínas como HDL, LDL y VLDL, favoreció a un 73% de los pacientes de pasar de ser INR a ser IR.

De una lipoproteína de la cual no se ha mencionado es la VLDL, en el estudio realizado por Rodríguez-Gallego se establece un valor de 38,6mg/dL(22), si se compara éste valor con el valor obtenido por Rosado antes de iniciar cTAR en su estudio, vemos que la concentración de VLDL fue de 32.28nmol/L(19), mientras que en pacientes que mantienen

un régimen TAR estable el nivel de VLDL es igual a 78.86nmol/L (21) una cifra que duplica al VLDL obtenido por Rodríguez-Gallego.

Durante la lectura resalta el artículo de Riddler del 2008, éste estudio buscaba la relación entre el desarrollo de un fenotipo de lipoproteína aterogénica por medio de la metabolómica por RMN en éste se hace referencia a la utilización de tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) como un posible factor determinante para el desarrollo de anomalías en las concentraciones de lípidos séricos (23).

Durante el estudio se determinaron los tamaños del LDL, mencionando como grande a aquella molécula entre 21.1 y 23 nm(23) en contraste podríamos entonces contrastar que la misma lipoproteína mencionada por Rodríguez-Gallego, el LDL con un tamaño de 26.5nm(22) sí se puede considerar como un “LDL grande”, como parámetro inicial el artículo plantea unos valores “normales” basados en ciertas variables muy específicas que refiere a un hombre blanco, estadounidense, VIH-1 negativo, que no utiliza medicamentos para controlar sus niveles de lipoproteínas, sin hepatitis B, sin infección por hepatitis C y con reactividad de la proteína C <1mg/L(23) los parámetros fueron: LDL grande 378nmol/L; LDL pequeño 884nmol/L; VLDL total 54,4 nmol/L y el HDL total 34.3 μ mol/L.(23), a esta media, el artículo lo denominó intercepto.

Los valores para el “LDL grande” en pacientes VIH-1+ que se encontraban con TARGA es de -79nmol/L(23), un valor ínfimo comparado con el intercepto mientras que VIH-1+ sin TARGA es de -37nmol/L(23), donde vemos una disminución de LDL grande con el uso de la TARGA , por otra parte las concentraciones de LDL pequeño, se encuentra en pacientes VIH-1+ con TARGA a una concentración de 113nmol/L(23), 771nmol/L menos que el valor del intercepto; en tanto en pacientes VIH-1+ sin TARGA la concentración es de -107nmol/L(23), un valor muy alejado del valor intercepto para LDL pequeño, pero podemos distinguir una mayor concentración en pacientes tratados con TARGA que pacientes no tratados, otra lipoproteína analizada es el VLDL total, este en éste artículo, a diferencia que el artículo de Rodríguez-Gallego, no clasifica al VLDL por tamaño, y la concentración a la que fue encontrada la VLDL en pacientes VIH-1+ tratados con TARGA fue en un nivel de 25.6 nmol/L(23), en contraste con su propio estándar, los pacientes VIH-1+ con TARGA se

encuentran 31.8nmol/L abajo del intercepto, en el caso de los pacientes VIH-1+ sin TARGA, la concentración fue de 2.9nmol/L(23), en contraste con los pacientes con TARGA, vemos que el valor es más alto en los pacientes que sí la reciben que en pacientes que no; el HDL en pacientes VIH-1+ con TARGA fue de -2.0 μ mol/L (23), un valor muy por debajo del estándar propuesto por el artículo; dado el caso con pacientes sin VIH-1+, pero sin TARGA, la concentración fue de -3.3 μ mol/L(23) que alejado del intercepto, también hace notar que es inferior en personas sin TARGA que con la terapia.

Por otra parte, en el año 2010 Lampe publica un artículo en el cual busca determinar los cambios ocasionados tras la pérdida de la adherencia al tratamiento antirretroviral y para ello hace uso de la metabolómica por RMN, en este estudio se muestra el nivel de LDL y HDL de los pacientes al iniciar el estudio, todos bajo TAR, en este punto inicial se tenían concentraciones de LDL 109,4mg/dL(24) una concentración por encima del nivel “normal” (18), en el caso del HDL, el estudio arroja que el valor es de 42.4mg/dL(24), un poco por encima del nivel mínimo(18), mientras que no muestran datos sobre VLDL, esa es la concentración de lipoproteínas cuando la TAR se encontraba aún en adherencia por los sujetos del estudio, para fines del estudio se suspende el TAR y se realizan nuevas mediciones de concentración al primer mes, dando como resultado una caída del LDL a 93.6mg/dL (24) en los límites normales de LDL(18), en tanto, el HDL cae hasta niveles de 34,6 mg/dL ya por debajo del límite inferior “normal” (18) la tendencia se mantiene a la baja tanto de LDL como de HDL en los 8 meses siguientes al estudio, donde se presentan gráficas del comportamiento de estas lipoproteínas, pero se carece de datos numéricos que puedan ser extraíbles.

Para la cuantificación de metabolitos presentes en plasma los autores refieren a los mismos como concentraciones que se dan a la alta y a la baja dependiendo del tipo de metabolitos evaluados, estos siendo diferentes a lipoproteínas, pero no expresan valores tangibles ni de concentración ni de cantidades comparables, por tal motivo, éstos estudios que fueron analizados no son resultados mostrados de manera explícita en el presente trabajo pero son indicados en la tabla 1, como un compendio de tendencias en los diferentes estudios quienes formulaban resultados indicando solo si el metabolito se encontraba a la baja o a la alta. (21–30)

Metabolitos clave en pacientes VIH+ TAR	Tendencia	Referencia	Metabolitos clave en pacientes VIH+ sin TAR	Tendencia	Referencia
LACTATO	↓	[22] [27][25]	LACTATO	↑	[22] [27][25]
ISOLEUCINA	↓	[22] [27][25]	ISOLEUCINA	↑	[22] [27][25]
GLUCOSA	↓	[22] [27] [28][25]	GLUCOSA	↑	[22] [27] [28][25]
A. PROPINICO	↓	[22] [27]	A.PROPINICO	↑	[22] [27]
A. ACETICO	↓↓	[22] [27][28]	A. ACETICO	↓	[22] [27][28]
MIOINOSITOL	↓	[27]	MIOINOSITOL	↑	[27]
COLINA	↓↓	[27] [28]	COLINA	↓	[27] [28]
GLICINA	↓	[27]	GLICINA	↓↓	[27]
SARCOSINA	↑	[27][28]	SARCOSINA	↓	[27][28]
SERINA	↑	[27]	SERINA	↓	[27]
TIROSINA	↑	[27]	TIROSINA	↓	[27]
VALINA	↑	[22] [27]	VALINA	↓	[22] [27]
ALANINA	↓	[22] [27]	ALANINA	↑	[22] [27]
CREATINA	↑↑	[27]	CREATINA	↑	[27]
GLUTAMINA	↓	[22]	GLUTAMINA	↑	[22]
LEUCINA	↑↑	[22] [27]	LEUCINA	↑	[22] [27]
METIONINA	↓	[22] [27] [28]	METIONINA	↑	[22] [27] [28]
TAURINA	↓	[27]	TAURINA	↑	[27]

TABLA 1. Similitudes encontradas de la metabolómica en los artículos de RMN en plasma desde el año 2008.

Metabolómica por RMN del VIH-1 en biofluidos diferentes a plasma

Líquido Cefalorraquídeo-LCR

Dickens en 2015 planteó un estudio para determinar marcadores en el líquido cefalorraquídeo como un posible marcador en pacientes infectados por VIH-1 (31) en este estudio se tomaron en cuenta 98 pacientes VIH-1+ y con cTAR, los cuales fueron divididos entre pacientes con estados cognitivos normales, deteriorados estables, mejorando y empeorando (31) tras el estudio y la aplicación de un modelo multivariante y por validación cruzada se identificaron metabolitos energéticos que en contraste con variables clínicas, calificaron a los pacientes en sus estados neurológicos (31) en el análisis estadístico transversal entre los metabolitos encontrados en el LCR y las puntuaciones *t* específica de dominio al inicio entre los 97 pacientes que resultaron al final del estudio, en este se planea como un cambio significativamente estadístico si el valor **P** es menor a 0.10 (tabla 3) pero

además se consideraron valores más importantes aquellos con un valor **P** menor a 0.05 (tabla

2) estos valores P están relacionados contra $b = \beta$ - coeficiente (31).

Metabolitos	GLOBAL		F. E		APRENDIZAJE		RECUERDO		MOTOR	
	B	p	b	p	b	p	b	p	b	p
Piroglutamato	-	-	-	-	-	-	-	-	-3,12	0,07
Citrato	-	-	-	-	-	-	-4,6	0,07	-	-
Creatina	-	-	-	-	-4,91	0,06	-	-	-5,33	0,06
Glucosa	-2,82	0,08	-5,69	0,09	-	-	-5,68	0,06	-	-
Minositol	-	-	-4,78	0,07	-4,65	0,06	-	-	-	-
B- Glucosa	-	-	-5,67	0,09	-	-	5,59	0,07	-	-
Alanina	-	-	-5,44	0,06	-	-	-	-	-	-
Acetato	-2,8	0,06	-4,73	0,06	-	-	-	-	-	-

Funcionamiento ejecutivo (F.E)

TABLA 2: Metabolitos en LCR con valores $0.05 > P < 0.1$ en relación con $b = \beta$ - coeficiente.

Metabolitos	GLOBAL		F. E		APRENDIZAJE		RECUERDO		MOTOR	
	B	p	b	p	b	p	b	p	b	p
Lactato	-	-	-6,88	0,04	-	-	-	-	-7,68	0,03
Piroglutamato	-1,95	0,05	-3,73	0,02	-3,45	0,02	-3,55	0,02	-	-
Citrato	-3,61	0,03	-5,67	0,04	-	-	-	-	-7,18	0,01
Creatina	-3,85	0,02	-6,55	0,02	-	-	-6,0	0,02	-	-
Creatinina	-	-	-	-	-	-	-	-	-7,11	0,01
Minositol	-	-	-	-	-	-	-4,76	0,05	-6,08	0,03
Alanina	-3,82	0,03	-	-	-	-	-5,28	0,04	-7,01	0,02
Acetato	-	-	-	-	-	-	-4,44	0,05	-5,25	0,04

Funcionamiento ejecutivo (F.E)

TABLA 3: Metabolitos en LCR con valores $P < 0.05$ en relación con $b = \beta$ - coeficiente.

En el estudio Dickens establece que una correlación existe entre el pronóstico de empeoramiento cognitivo y niveles metabólicos alterados, con glucosa y creatinina a la alta y el citrato disminuido (31) pero con exigencia de que los niveles de CD4+ estuvieran inferiores a 136mg/dL (31) y por el contrario parte los pronósticos de mejora cognitivo estaban relacionados con no padecer Hepatitis C, carga viral plasmática detectable, nivel de CD4+ menores a 176mg/dL y alteraciones en metabolitos con lactato, glutamina elevados y glucosa y acetatos disminuidos(31); pero Dickens además hace una eliminación de las

posibles variables clínicas en la suposición que se mantuvieran estables, para el empeoramiento se deben dar cambios en tres metabolitos los cuales era, citrato, acetato elevados y creatina disminuida (31) en el mismo caso, pero para un pronóstico de mejoría Dickens plantea que si la detección de VIH es antes a los 47 años, el uso continuado o el inicio de una terapia antirretroviral junto con valores elevados de glutamina y glucosa, y valores disminuidos de mioinositol, β -glucosa y creatinina disminuidos.

Por su parte Antonio Noto en 2014 publica el artículo “Metabolomics technology and their application to the study of the viral infection”(27) el cual recoge datos de diferentes estudios sobre el enfoque metabólico sobre diferentes infecciones virales (27) entre las cuales es de interés para la presente revisión el apartado para VIH-1; donde se refieren a al estudio realizado por Maher en 2011 (32) que tras un estudio que integra a 37 hombres de entre 45 años hasta los 74 años, haciendo al igual que Dickens una correlación entre el efecto del VIH-1, el tratamiento del virus y el envejecimiento en las funciones cerebrales con la enfermedad estable, los parámetros establecieron que los pacientes fueran mayores de 44 años, con al menos 5 años de haber contraído la infección y un recuento mínimo de nadir CD4+ mayor a $350/mm^3$ y se realizaron pruebas neuropsicológicas que incluyeron atención/memoria de trabajo, aprendizaje/memoria, velocidad psicomotora, coordinación motora, flexibilidad mental y lenguaje (32) entre las demás variables destacan los informes de depresión por parte de más del 70% de los participantes (32) y la adherencia de entre alta a muy alta al tratamiento con valores superiores al 90%(32) tras filtrar entre los pacientes se lograron tomar muestras de 20 de los 37 pacientes iniciales como resultados preliminares e inespecíficos se encontró que en el LCR el 97% de las muestras tenían suprimido el ARN del VIH-1 con copias inferiores a 50 copias/mL.

En los resultados arrojados tras la realización de las corridas espectrales, se realiza una correlación cualitativa entre los picos espectrales de los metabolitos en LCR contra una muestra de plasma de la misma persona(32), como se muestra en la tabla 4

Metabolito	T. en LCR	T. en plasma
Colina	↓	↑
Creatina	↓	↑
Citrato	↑	↓
Glutamina	↑	↓
Piruvato	↓	↑
Acetato	↑	↓
Alanina	↓	↑
Lactato	↑	↓
Valina	↓	↑
Leucina/isoleucina	↓	↑
Glucosa	↑	↓

TABLA 4. Tendencia en Líquido Cefalorraquídeo (T. en LCR)

Como punto diferencial éste estudio da evidencia de la captación de propilenglicol en el LCR (32) el cual es un vehículo eficaz para la administración de fármacos al ser fácilmente transferible a través de la barrera hematoencefálica (BHE) (32,33)

Saliva

Uno de los artículos analizados tenía como matriz la saliva de este aunque no se tiene información de cuantas personas participaron durante el estudio se infiere que por el número de muestras analizadas fueron como mínimo 21 participantes, en ést se logró determinar que los cambios a nivel de metabolitos presentes en la saliva de las personas no era muy significativos sin importar que estos fueran VIH-1 + o sujetos sanos, tampoco relación entre el estar o no bajo la TAR(34), en el caso del Alpha-Tocopherol dio como resultado 2.28; en resultado de ppm (34) que se ve con tendencia a la baja en pacientes VIH-1+ pero con tendencias a la alta en pacientes VIH-1+ con TAR(34); por su parte el ácido butírico mantiene la tendencia anterior con respecto a estar o no con las TAR dando como resultado 2.16ppm(34); otro metabolito analizado fue el estradiol con un resultado de 2.04ppm que tiene una tendencia contraria a los otros dos anteriores, éste se ve al alza cuando el paciente no se encuentra bajo la TAR y a la baja cuando sí; el ácido L-láctico tuvo una respuesta de 1.32ppm pero con una tendencia a la alta indistintamente de encontrarse en la TAR o no (34), mientras que el ácido propiónico demuestra una respuesta de 1.04ppm/t(34), en el caso de

los pacientes con VIH-1+ no hay cambio ni al alza ni a la baja de éste, pero en el caso de si encontrarse en el tratamiento éste muestra un comportamiento al alza (34) y por último la testosterona se encontró en un nivel de 1.2ppm/s con una tendencia a la alta del VIH-1+ sin tratamiento y a la baja con pacientes en tratamiento (34).

Metabolitos clave	Respuesta (PPM)	pacientes VIH+ TAR	pacientes VIH+ sin TAR
Alfa-Tocopherol	2,28	↑	↓
Acido butírico	2,16	↑	↓
Estradiol	2,04	↓	↑
Ácido L-Láctico	1,32	↑	↑
Ácido Propiónico	1,04	↑	-
Testosterona	1,2	↓	↑

TABLA 5. Tendencias de los metabolitos más importantes en saliva.

Suero

Un estudio de 2015 en el cual la cohorte estaba compuesto del suero de 28 pacientes donde 8 VIHpos recibían una combinación de inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI), 2 VIHpos recibían NRTI e inhibidores de la proteasa (IP), 10 nunca habían recibido TAR y 8 eran VIHneg (control) Tracy R. McKnight y Hikari A. I. Yoshihara confirmaron que los grupos presentaban diferencias significativas en la carga viral ya que está en el grupo VIHpos fue mayor (1 que la de los otros grupos (HIVneg= 0; HIVtar=60), el recuento de linfocitos CD4 fue mayor en el grupo VIHneg (952±204 cel/mm3; VIHpos=343±169 cel/mm3; VIHtar=376±118 cel/mm3) y demostraron que la alanina tiene una tendencia más alta en los sueros de pacientes VIHneg(0.393±0.079; VIHpos=0.351±0.235; VIHtar=0.320±0.198) además que mientras más bajos sean los niveles de alanina más alta es la carga viral demostrando que tienen una correlación inversa y los linfocitos CD4 tendrían una relación directa por eso los niveles más bajos de alanina indicaría la progresión de la enfermedad, mientras que la glutamina (VIHneg=0.908±0.446; VIHpos=1.333±0.578; VIHtar=0.320±0.198)y la glucosa (VIHneg=3.135±0.951; VIHpos=4.182±2.329; VIHtar=3.550±1.115) que tenían una correlación inversa con los CD4 fueron más altas en

pacientes VIHpos sin TAR evidenciando así que estos son posibles biomarcadores clínicos de la enfermedad y que VIH interfiere en los biomarcadores del metabolismo de aminoácidos, glucosa y lípidos(35). Por otro lado, Sitole, Tugizimana y Meyer en 2019 evaluaron aquellos metabolitos del suero de 134 pacientes que estuvieran relacionados con el estrés oxidativo, 100 de ellos estaban en cTAR, 13 no recibían TAR en el momento que se llevó a cabo el estudio y 21 eran VIHneg donde como primer indicador de que el cTAR fuera exitoso se le hizo recuento de linfocitos CD4 al suero de los participantes, el grupo HIVtar (413.33 cel/ml sangre) tuvo una mayor cantidad que el grupo VIHtar (413.33 cel/ml sangre), en sus resultados mostraron aquellos metabolitos significativamente alterados con ayuda de la puntuación VIP (Variable de importancia en la proyección) donde una variable con una puntuación inferior a 1 se considera de más importancia que el promedio(36) como lo es la glucosa y la fenilalanina fue alta en el grupo VIHpos mientras que el triptófano se encontró en niveles bajos para los dos grupos VIHpos, el nivel de ácido glutámico, ácido aspártico y la creatinina fue mucho más alto en los grupos VIHpos que no recibió TAR (36) como lo es la glucosa y la fenilalanina fue alta en el grupo HIVpos mientras que el triptófano se encontró en niveles bajos para los dos grupos HIVpos, el nivel de ácido glutámico, ácido aspártico y la creatinina fue mucho más alto en los grupos HIVpos que no recibió TAR (36) Estos resultados los confirmarían las mismas autoras Sitole, Tugizimana junto a Fortuin en el año presente 2022 en un estudio en el cual participaron 77 personas de las cuales 38 eran VIHneg, 15 VIHpos sin TAR y 24 VIHpos que estaban en un régimen (AZT/ETC/EFV) donde también la selección de variables importantes se dio mediante los valores de VIP en el cuales 21 metabolitos fueron de importancia significativa y destacaron en especial la glucosa, glutamina, arginina y lípidos entre los grupos VIHpos, donde también se observó lo afectadas que estaban las vías de metabolismo de glutamina y glutamato donde las personas VIHpos sin TAR tenían niveles de glutamina significativamente alterados de estos en comparación del grupo tratado lo cual puede ser un indicador de estrés oxidativo un fenómeno común en pacientes VIHpos y biomarcador de la enfermedad como lo confirmaría McKnight y Hikari (35) ,el metabolismo del glutatión también se vería afectado por la glutamina que es un precursor de este con lo cual el tener niveles alterados nos indicaría una alteración en esta vía por su parte el glutatión se vio en niveles mucho más bajos en pacientes VIHpos que recibían TAR a diferencia de los otros grupos esto se relaciona con la reducción de antioxidantes y puede ser un indicador de la progresión de la enfermedad , la síntesis la arginina se vería afectado ya que hay una gran diferencia con los controles sanos y los pacientes VIHpos,

como este es un precursor de la síntesis de proteínas podría verse comprometida junto a la síntesis de óxido nítrico lo cual genera estrés oxidativo(37)

Biofluido	Metabolitos clave	Referencias
SUERO	Alanina, glutamina, glucosa , fenilalanina, triptófano, ácido glutámico, ácido aspártico, creatinina, arginina, glutatión	[31][32][33]

TABLA 6. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES METABOLITOS DE INTERES POR RMN EN PACIENTES VIH+

Metabolitos clave	pacientes VIH+ sin TAR	pacientes VIH+ TAR	Pacientes VIHneg
Alanina	↓	↑	↑↑
Glutamina	↑↑	↑	↓
Glucosa	↑↑	↑	↓↓
Glutatión	↓	↓↓	↑
Arginina	↓↓	↓	↑↑

TABLA 7. Tendencias de los metabolitos en el suero de pacientes VIH comparado con los pacientes control.

Orina

Ullah Munshi llevo a cabo un estudio donde los sujetos se dividieron en 3 grupos, los pacientes VIHpos con TAR eran 18, los pacientes VIHpos que llevaban mínimo 6 meses sin recibir terapia 27 y el grupo de pacientes control eran 12 donde los modelos de metabolismo en plasma pudieron discriminar con exactitud los tres grupos, se utilizó como modelo estadístico un análisis discriminante mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) junto con la puntuación de VIP como identificador para los metabolitos de mayor importancia configurando a este en 0,8; Los resultados pudieron evidenciar que la orina los niveles de ácido glutámico y ácido fórmico fueron más altos en los pacientes VIHpos/TAR seguido del grupos VIHpos y el grupo control, los niveles de neopterin y epinefrina los cuales están correlacionados con la carga viral fueron más altos en pacientes VIHpos y en VIHpos/TAR se registraron niveles más bajos mientras que los niveles de metionina, ácido 2-metilglutarico, L-alanina y ácido glicólico fueron más bajos en pacientes VIH y aún más bajo el pacientes VIHpos/TAR (34).

Metabolitos clave	pacientes VIH+ sin TAR	pacientes VIH+ TAR
Ácido 2-Metilglutarico	↓	↓↓
Epinefrina	↑	↓
Ácido fórmico	↑	↑↑
Ácido glutámico	↑	↑
L-alanina	↓	↓↓
Metionina	↑	↓↓
Neopterina	↑↑	↑

TABLA 8. Tendencias de los metabolitos más importantes en orina.

Discusión

En cuanto a la lipoproteínas, aunque no son el campo de acción directo de la metabolómica, sino que es una de sus ramas, no podemos dejar de lado los resultados que pudimos evidenciar se dieron de manera constante entre varios estudios como el planteado por Rosado (19) o el planteado por Rodríguez-Gallego (22), lo dicho por Munger (21), por citar unos ejemplos, donde se ven disminuidos los niveles de HDL plasmáticos, el incremento de VLDL y LDL, este fenómeno de alteración de la síntesis y metabolización de los lípidos es explicado y sustentado por Castelo y Gonzales en 2010, donde asevera que la infección por VIH genera un cambio en el metabolismo de los lípidos que se encuentra mediados por citocinas como lo es el factor de necrosis tumoral alfa (TFN-alfa) y la interleuquina-1 (38) estos cambios no solo se general en éste espacio, pues además se fomenta la síntesis hepática de triglicéridos (Tg) esto unido a la disminución del catabolismo por la baja actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) asociado además con el ya mencionado aumento del TNF-alfa dan lugar a la hipertrigliceridemia de intensidad variable(38).

Además se ha asociado directamente a los Inhibidores de la Proteasa como causantes de dislipidemia en pacientes VIH+, pues estos son capaces de inhibir las proteínas transportadoras de los elementos reguladores de esteroides además de la degradación de la apo B(38), encargada de la movilización del colesterol alrededor del cuerpo siendo un tipo de LDL(39), que en actuar conjunto promueven la síntesis y secreción de las ya mencionadas lipoproteínas; estas tendencias cambiantes para valores de VLDL, LDL y HDL, son

equiparables a las encontradas por la dr. Lungile Sitole quien en 2012 presenta una revisión sobre análisis metabólicos de biofluidos infectados con VIH, donde compara a su vez, resultados de artículos que arrojan datos similares, con cambios en perfiles de metabolización lipídicos, unos de ellos asocian los tratamientos antirretrovirales como posibles inductores del desarrollo de enfermedad coronaria (40) por su parte el principal artículo que es citado por la dr. Sitole es el realizado por Duprez en 2009(41), en este se encontraron que aunque los valores de las lipoproteínas si cambiaban, no se podía asociar al cambio inducido por la infección por VIH como el detonante para el desarrollo de la enfermedad coronaria(41); en tal caso, ambos artículos estudiados por la dr. Sitole y los analizados en esta revisión plantean resultados semejantes, donde la infección incide en los cambios de metabolismo de los lípidos, con valores generalmente bajos en las lipoproteínas de alta densidad o HDL, niveles elevados de Tg y VLDL, además en esta revisión la dr. Sitole atribuye a los inhibidores de la proteasa favorecer el desarrollo de la dislipidemia en pacientes VIH+.

Aunque en la determinación metabólica realizada por los artículos aquí provistos, hemos notado que el plasma no es precisamente donde se realice búsquedas o cuantificación de metabolitos, generalmente, como lo explica la dr. Sitole, los estudios de metabolómica por RMN están apuntados a la determinación de lipoproteínas, por tal modo, planteamos una discusión entre los mismos artículos que fueron analizados, en el caso de Rodríguez-Gallego para los respondedores inmunológicos tenían mayor concentración de aminoácidos como histidina, glutamina, valina, creatina, tirosina y leucina(22); mientras que en el caso contrario de los pacientes no respondedores inmunológicos solo tenían concentración elevada de alanina e isoleucina (22) pero en contraposición al igual en una matriz como plasma en el estudio realizado por Noto se identificaron 10 metabolitos (27) pero ninguno de estos fue identificado por Rodríguez-Gallego, esto puede tener sentido pues las corridas espectrales se realizaron con intensidades diferentes y parte esencial de la determinación metabólica por RMN o que el estudio del uno y del otro se enfocaron en parámetros diferentes, pero en contraposición, a este último, el Hower se hace identificación de lactato como el más elevado, seguido por colina, valina y alanina (42)

Conclusion

Los estudios realizados por los autores que fueron consultados para la presente revisión en cuanto a los niveles de lipoproteínas nos arrojan luz sobre la utilidad del método

de Metabolómica por RMN para determinar el perfil de lipídico de los pacientes VIH+, en especial utilizando matrices como plasma y suero, principalmente plasma, dado que estos perfiles demostraron ser reproducibles en diferentes estudios como los consultados por la doctora Sitole.

Aunque el perfil lipídico puede ser determinado por medio de la técnica descrita, éste es un proceso costoso, de tiempos extensos y que locativamente exige disponer de amplios espacios para poder realizarse, y en contra de las técnicas de laboratorio más económicas y que han demostrado ser eficaces y eficientes para determinar igualmente los perfiles de lipídicos de los pacientes, en el punto de vista clínico se debe considerar entonces que si la razón e la técnica es determinar un perfil lipídico que prediga posibles comorbilidades asociadas al desarrollo de la infección la técnica de metabolómica por RMN no sería la indicada por las razones expuestas.

El plasma no es precisamente el biofluido más utilizado en la determinación de metabolitos circulantes diferentes a lipoproteínas, así que, sustentados en la literatura, concluimos que si se desea realizar una cuantificación de metabolitos circulantes el biofluido Plasma no sería el más indicado.

En el perfil metabolómico asociado a LCR se establece una correlación entre el desarrollo de demencia asociada a VIH y los valores elevados de lactato y disminuidos de valina, como lo explicaron los autores, este puede ser un candidato a biomarcador asociado a un desarrollo de comorbilidad asociado a la infección.

Los vehículos utilizados en medicamentos antirretrovirales como el propilenglicol pueden favorecer el incremento de lactato en la parte interna de la membrana hematoencefálica, por ende, se recomienda realizar más estudios con vehículos que favorezcan igualmente éste grado de perfusión pero que no se asocie con una degradación que cause efectos adversos al paciente.

Aunque estudios buscan relacionar el desarrollo de dislipidemia con el uso de las TAR es apresurado aceptar que el todo tratamiento antirretroviral causa este efecto adverso, salvo en los ya descritos por la literatura como los inhibidores de la proteasa, así que concluimos que es necesario realizar más estudios que asocien diferentes tipos de terapias antirretrovirales y den claridad sobre sí las mismas son un factor detonante de la dislipidemia

No se lograron determinar rutas metabólicas exactas en los estudios analizados, solo se puede presuponer cuales rutas son las asociadas a los cambios dados en los pacientes, pero

para llegar a determinar rutas es necesario realizar más estudios que involucren más datos de recolección y así hacer una trazabilidad para determinar la ruta afectada en los cambios visibles.

Bibliografía

1. 131430.pdf [Internet]. [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/documentos/2019/2/21/131430.pdf>
2. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Jan 1;29(1):58–65.
3. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida [Internet]. [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
4. Sidalava. La historia del VIH, en una línea de tiempo: hitos que marcaron la evolución de la enfermedad [Internet]. Sidalava. 2019 [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://www.sidalava.org/la-historia-del-vih-en-una-linea-de-tiempo-hitos-que-marcaron-la-evolucion-de-la-enfermedad/>
5. Santana A, Domínguez C, Lemes A, Molero T, Salido E. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Revista de Diagnóstico Biológico*. 2003 Mar;52(1):07–18.
6. VIH, sida y las infecciones [Internet]. National Library of Medicine; [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/hivaidsandinfections.html>
7. EXPRESION DE CO-RECEPTORES PARA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) LUEGO DEL CULTIVO DE LEUCOCITOS MONONUCLEARES (LM) DE PACIENTES VIH+ [Internet]. [cited 2021 Nov 4]. Available from: <http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol61-01/52/expresiondecocoreceptores.htm>
8. Montoya Guarín CJ, Moreno Fernández ME, Rugeles López MT. Reacciones y alteraciones del sistema inmune durante la infección por el VIH-1. *Infectio*. 2006 Dec;10(4):250–65.
9. Hospital Infantil de México “Federico Gómez,” Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina. Ciencias “ómicas”, ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud? *RDU* [Internet]. 2017 Sep 27 [cited 2022 Oct 23];18(7). Available from: <http://revista.unam.mx/vol.18/num7/art54/index.html>
10. Documento73.pdf [Internet]. [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento73.pdf>
11. Genómica [Internet]. Genome.gov. [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Genomica>
12. Transcriptoma [Internet]. Genome.gov. [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/Transcriptoma>
13. Torrades S. Proteómica. *Offarm*. 2004 Apr 1;23(4):126–30.
14. Yanes Ó. Metabolómica: la ciencia ómica más multidisciplinaria. 2015;4.
15. Espectroscopia RMN y Bases de Datos para la Identificación de Metabolitos | Redes Tecnológicas [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <http://www.news->

courier.com/analysis/articles/nmr-spectroscopy-and-databases-for-the-identification-of-metabolites-316215

16. Plasma sanguíneo: funciones y composición [Internet]. MuyInteresante.es. 2020 [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.muyinteresante.es/salud/articulo/plasma-sanguineo-funciones-y-composicion-681584966371>
17. Exámenes de colesterol y sus resultados: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000386.htm>
18. Análisis de colesterol - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/cholesterol-test/about/pac-20384601>
19. Rosado-Sánchez I, Rodríguez-Gallego E, Peraire J, Viladés C, Herrero P, Fanjul F, et al. Glutaminolysis and lipoproteins are key factors in late immune recovery in successfully treated HIV-infected patients. *Clin Sci (Lond)*. 2019 Apr 30;133(8):997–1010.
20. Nivel de colesterol: ¿puede ser demasiado bajo? - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/expert-answers/cholesterol-level/faq-20057952>
21. Munger AM, Chow DC, Playford MP, Parikh NI, Ganguangco LMA, Nakamoto BK, et al. Characterization of Lipid Composition and High-Density Lipoprotein Function in HIV-Infected Individuals on Stable Antiretroviral Regimens. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2015 Feb;31(2):221–8.
22. Rodríguez-Gallego E, Gómez J, Pacheco YM, Peraire J, Viladés C, Beltrán-Debón R, et al. A baseline metabolomic signature is associated with immunological CD4+ T-cell recovery after 36 months of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *AIDS*. 2018 Mar 13;32(5):565–73.
23. Riddler SA, Li X, Otvos J, Post W, Palella F, Kingsley L, et al. Antiretroviral Therapy is Associated With an Atherogenic Lipoprotein Phenotype Among HIV-1-Infected Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008 Jul 1;48(3):281–8.
24. Lampe FC, Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, Otvos J, Stroes E, et al. Changes in Lipids and Lipoprotein Particle Concentrations After Interruption of Antiretroviral Therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010 Jul 1;54(3):275–84.
25. Winston A, Duncombe C, Li PCK, Gill JM, Kerr SJ, Puls RL, et al. Two patterns of cerebral metabolite abnormalities are detected on proton magnetic resonance spectroscopy in HIV-infected subjects commencing antiretroviral therapy. *Neuroradiology*. 2012 Dec;54(12):1331–9.
26. Bravo CA, Hua S, Deik A, Lazar J, Hanna DB, Scott J, et al. Metabolomic Profiling of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Women With or at Risk for HIV Infection: The Women's Interagency HIV Study. *Journal of the American Heart Association*. 2020 Feb 18;9(4):e013522.
27. Noto A, Dessi A, Puddu M, Mussap M, Fanos V. Metabolomics technology and their application to the study of the viral infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Oct;27 Suppl 2:53–7.
28. CSF biomarkers of monocyte activation and chemotaxis correlate with magnetic resonance spectroscopy metabolites during chronic HIV disease - PubMed [Internet]. [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069183/>
29. Circulating metabolomic profile can predict dyslipidemia in HIV patients undergoing antiretroviral therapy - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915018301825>

30. Plasma metabolomic study in perinatally HIV-infected children using ¹H NMR spectroscopy reveals perturbed metabolites that sustain during therapy | PLOS ONE [Internet]. [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0238316>
31. Dickens AM, Anthony DC, Deutsch R, Mielke MM, Claridge TDW, Grant I, et al. Cerebrospinal fluid metabolomics implicate bioenergetic adaptation as a neural mechanism regulating shifts in cognitive states of HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*. 2015 Mar 3;29(5):559.
32. Maher AD, Cysique LA, Brew BJ, Rae CD. Statistical integration of ¹H NMR and MRS data from different biofluids and tissues enhances recovery of biological information from individuals with HIV-1 infection. *J Proteome Res*. 2011 Apr 1;10(4):1737–45.
33. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/barrera-hematoencefalica> [Internet]. 2011 [cited 2022 Nov 7]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/barrera-hematoencefalica>
34. Nuclear Magnetic Resonance Based Profiling of Biofluids Reveals Metabolic Dysregulation in HIV-Infected Persons and Those on Anti-Retroviral Therapy | PLOS ONE [Internet]. [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064298>
35. McKnight TR, Yoshihara HAI, Sitole LJ, Martin JN, Steffens F, Meyer D. A combined chemometric and quantitative NMR analysis of HIV/AIDS serum discloses metabolic alterations associated with disease status. *Mol Biosyst*. 2014 Nov;10(11):2889–97.
36. Sitole LJ, Tugizimana F, Meyer D. Multi-platform metabolomics unravel amino acids as markers of HIV/combo antiretroviral therapy-induced oxidative stress. *J Pharm Biomed Anal*. 2019 Nov 30;176:112796.
37. Sitole L, Fortuin R, Tugizimana F. Metabolic profiling of HIV infected individuals on an AZT-based antiretroviral treatment regimen reveals persistent oxidative stress. *J Pharm Biomed Anal*. 2022 Oct 25;220:114986.
38. Castelo Elías-Calles L, González Calero TM. Dislipidemia y virus de inmunodeficiencia adquirida/sida. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2010 Aug;21(2):202–22.
39. Apolipoproteína B100: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [cited 2022 Nov 7]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003502.htm>
40. Swanson B, Keithley J, Baum L, Leurgans S, Adeyemi O, Barnes LL, et al. Effects of Fish Oil on HIV-Related Inflammation and Markers of Immunosenescence: A Randomized Clinical Trial. *J Altern Complement Med*. 2018 Jul;24(7):709–16.
41. Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, Otvos J, Cooper DA, Hoy J, et al. Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis*. 2009 Dec;207(2):524–9.
42. Hewer R, Vorster J, Steffens FE, Meyer D. Applying biofluid ¹H NMR-based metabolomic techniques to distinguish between HIV-1 positive/AIDS patients on antiretroviral treatment and HIV-1 negative individuals. *J Pharm Biomed Anal*. 2006 Jun 16;41(4):1442–6.