

Antioxidantes con productos bioactivos naturales de origen vegetal o sintéticos como complemento de la terapia en la infección VIH/sida

Antioxidants with natural bioactives of vegetable or synthetic origin's products as complement of the therapy in the HIV/aids infection



Rosario Gravier Hernández¹

Lizette Gil del Valle¹

Carlos Luis Rabeiro Martínez¹

Yusimit Bermúdez Alfonso¹

María Carla Hernández González-Abreu¹

¹ Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: El estrés oxidativo es considerado un cofactor en la patogénesis del virus de inmunodeficiencia humana. La influencia de este tipo de estrés en la progresión de la enfermedad ha afectado a pacientes tratados con terapia antirretroviral de alta eficacia. Según evidencias moleculares, esa terapia no reduce los niveles de daño oxidativo.

Objetivo: Compilar información sobre las principales implicaciones fisiopatológicas del metabolismo oxidativo asociadas a la infección VIH/sida y a la terapia antirretroviral, y las evidencias más actuales sobre las alternativas de suplementación antioxidante con productos sintéticos o bioactivos naturales de origen vegetal aplicadas en los pacientes infectados con ese virus.

Métodos: Se consultaron las bases de datos Medline, PubMed, SciELO, LILIACS y los motores de búsqueda Google y Google Scholar. Se descartaron las publicaciones que no se ajustaban al tema, tenían insuficientes datos de origen o las que eran propaganda no científica. Se analizaron 74 artículos publicados desde 1990 hasta 2017.

Resultados: La deficiencia de la ingesta de micronutrientes antioxidantes exagera el estrés oxidativo en los infectados por ese virus. Las combinaciones de suplementos antioxidantes evaluadas en estudios clínicos a nivel internacional son diversas y sus resultados han sido controversiales. Si se consideran los elementos previos, la suplementación antioxidante podría resultar beneficiosa, pues influye en las comorbilidades asociadas al progreso de esta infección y su tratamiento.

Conclusión: El uso de antioxidantes podría ser una alternativa para complementar el tratamiento del VIH dirigido a restaurar las funciones inmunes y minimizar los efectos tóxicos secundarios relacionados con los antirretrovirales y la oxidación durante el contagio.

Palabras clave: VIH/sida; antioxidantes; productos naturales; Tarvae.

ABSTRACT

Introduction: Oxidative stress is considered a cofactor in human immunodeficiency virus pathogenesis. In populations of human immunodeficiency virus infected patients treated with highly active antiretroviral therapy, the role of oxidative stress in disease progression has become more complicated. According to molecular evidences, the therapy does not reduce the levels of oxidative damage. The deficiency of antioxidant micro-nutrient consumption increases the oxidative stress in the patients infected with the virus.

Objective: The article propose a compilation of evidences on the main physiopathological implications of oxidative metabolism associated to the HIV/AIDS infection and the antiretroviral therapy, and the most updated evidences on the alternatives of antioxidant supplementation with synthetic or natural bioactive of vegetal origin's products applied in the patients infected with the virus.

Methods: The databases Medline, PubMed, SciELO, LILIACS and the search motors Google and Google Scholar were consulted. Were discarded the publications that were not adjusted to the topic, had insufficient origin data or those that were nonscientific propaganda. Seventy four articles from 1990 to 2017 were consulted including bibliographic revisions, originals and books.

Results: In human immunodeficiency virus infected individuals deficient antioxidant micronutrients intake exacerbates oxidative stress. Antioxidant supplementation may be beneficial in minimizing the co-morbidities associated with this infection, its progression and treatment.

Conclusion: The option for its use could be an alternative that complement human immunodeficiency virus treatment to restore immune functions and minimizing toxic side effects related to highly active antiretroviral therapy or oxidation during infection.

Keywords: Aids-HIV, antioxidants, natural's products, Haart.

Recibido: 02/06/2017

Aceptado: 29/04/2019



INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye un problema global. Se ha demostrado que el estrés oxidativo (EO) ocurre en fases tempranas de la infección y se incrementa durante la progresión de la enfermedad hacia el estado sida.

El EO tiene un carácter multifactorial en correspondencia con las propias características del proceso infeccioso del VIH/sida. Dentro de estos factores se encuentran la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) inducidas por el virus *per se* como resultado de la activación de linfocitos y células polimorfonucleares, la producción continua de citocinas proinflamatorias por estímulos oxidantes y el agotamiento de las sustancias antioxidantes endógenas.⁽¹⁾

El EO también se ha reconocido como un cofactor asociado al aumento de la carga viral (CV) y la disminución de los linfocitos T CD4 + (LTCD4+) que ocasiona una depresión en la respuesta del sistema inmune.⁽²⁾ Además, daña diferentes moléculas importantes en el funcionamiento celular, con lo cual afecta la integridad de las células y los tejidos.⁽³⁾

En las últimas décadas se ha conseguido disminuir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con infección por el VIH. El reconocimiento de las infecciones oportunistas y su tratamiento precoz fue la principal causa de la supervivencia alcanzada por estos pacientes en los primeros años.

Desde la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (Tarvae) en 1997 se han realizado ajustes en los esquemas de tratamiento. Esta ha permitido obtener crecientes avances en mejorar la inmunidad y la adherencia de los pacientes. La infección por VIH actualmente es considerada como una enfermedad crónica.^(4,5)

La Tarvae ha cambiado drásticamente la historia natural de la infección por el VIH. Con los fármacos antirretrovirales (ARV) disponibles hoy es posible conseguir una disminución prolongada de la CV en la mayoría de los pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, el metabolismo de estos fármacos puede producir numerosas reacciones adversas a los medicamentos (RAM) y, en el momento actual, la toxicidad es una de las principales preocupaciones del tratamiento ARV, debido a que este se administra por un período prolongado y de forma continuada.⁽⁶⁾

Numerosas evidencias experimentales vinculan el EO al desarrollo de enfermedades virales como es el caso de la infección por el VIH. Las ERO son consideradas inactivadores virales, generadas como mecanismos efectores de la respuesta inmunológica. Con su presencia algunos virus activan el proceso de fagocitosis y el estallido respiratorio, con aumento de la generación de ERO y la inhibición de enzimas antioxidantes como SOD. Sin embargo, sus funciones son determinantes para varias clases de virus.⁽⁷⁾

El organismo posee mecanismos para resolver los daños asociados cuando las ERO se generan de forma temporal. Si la generación se sostiene en el tiempo puede ocurrir EO crónico, que se ha asociado al desarrollo de enfermedades virales como la infección por VIH.^(8,9) Se han encontrado evidencias *in vitro* de que el H₂O₂ en las células infectadas con VIH estimula la replicación viral con incremento en la expresión del NF-κB.^(9,10)

El objetivo del artículo fue compilar información sobre las principales implicaciones fisiopatológicas del metabolismo oxidativo asociadas a la infección VIH/sida, a la terapia antirretroviral, y las evidencias más actuales de las alternativas de suplementación antioxidante con productos sintéticos o bioactivos naturales de origen vegetal en los pacientes infectados con ese virus.

MÉTODOS

Para seleccionar la información actual sobre las temáticas analizadas se utilizaron como criterios de búsqueda las siguientes frases: virus de inmunodeficiencia humana, terapia antirretroviral, metabolismo oxidativo y suplementación antioxidante. Todas fueron filtradas. Se rechazaron las publicaciones duplicadas y las escritas en idiomas diferentes al español y al inglés. Se descartaron las que no se ajustaban al tema, tenían insuficientes datos de origen o las que eran propaganda no científica relacionada con cursos y congresos, algunas presentaciones y comentarios.

Se analizaron fuentes primarias y secundarias. Se consultaron las bases de datos Medline, PubMed, SciELO, LILIACS y los motores de búsqueda Google y Google Scholar donde se colocaron las palabras clave para la búsqueda de la información publicada desde 1990 a 2017, en español o inglés, en artículos originales, tesis, reportes clínicos, otros artículos de revisión bibliográfica y revistas de elevado índice de citación. Se consultaron 74 artículos publicados en el período de búsqueda definido.

Se analizó la información relacionada con las principales implicaciones fisiopatológicas del metabolismo oxidativo asociadas a la infección VIH/sida y a la terapia antirretroviral. Los resultados se presentan como evidencias relacionadas con las fuentes bibliográficas de estudios en pacientes VIH/sida donde se evalúa la influencia de diferentes suplementos antioxidantes en el metabolismo redox de estos individuos.

RESULTADOS

Las implicaciones fisiopatológicas del EO asociado a la infección VIH/sida y la terapia ARV han sido reportadas por numerosos autores y reconocidas como cofactores involucrados en la evolución de la enfermedad. Por esa razón, se ha considerado el posible beneficio del empleo de los antioxidantes en el manejo de la infección por VIH. Esto es debido a su efecto protector en situaciones de generación de ERO incrementadas como consecuencia del tratamiento con ARV. En las [tabla 1](#) y [2](#) se muestran estudios encontrados donde se les suministran diferentes suplementos antioxidantes a pacientes infectados con VIH/sida asintomáticos tratados con terapia antirretroviral de alta eficacia.

Las evidencias aportadas por los estudios analizados y otros resultados llevan a suponer el posible beneficio del empleo de los productos naturales en el manejo de la infección por VIH, referente a su posible acción antiviral y antioxidante. Aunque prevalecen algunos aspectos contradictorios, como pudiera ser la dosis a emplear y el estado latente del virus en las células receptoras.

Tabla 1- Resultados de diversos estudios de suplementación antioxidante en pacientes VIH/sida asintomáticos con terapia antirretroviral

Autores	Lugar	Número	Suplementos antioxidantes	Determinaciones
<i>Herzenberg y otros 1997</i> ⁽³⁰⁾	Estados Unidos	246 pacientes VIH/sida con Tarvae	N acetilcisteína (2,3-8,8 mg) diariamente durante 8 meses	↑Glutación reducido
<i>De Rosa y otros 2000</i> ⁽³¹⁾	Estados Unidos	81 pacientes VIH/sida	N acetilcisteína (8,0 mg) diariamente durante 8 semanas	↑Glutación reducido
<i>Batterham y otros 2001</i> ⁽³²⁾	Australia	48 pacientes VIH/sida con Tarvae	Vitamina A (5450 IU), Vitamina C (250 mg), Vitamina E (100 IU), Selenium (100 mg) diariamente durante 12 semanas	↓Hidroperóxidos orgánicos ↑Glutación reducido, ↑Glutación peroxidasa
<i>Sauka y otros 2014</i> ⁽³³⁾	Letonia	25 pacientes VIH/sida	Vitamina A (800 µg), Vitamina C (90 mg), Vitamina E (15 mg), Selenium (75 µg) diariamente durante 6 meses	↑Capacidad antioxidante

El estudio de los mecanismos moleculares de acción de las diferentes sustancias reconocidas como antioxidantes podría aportar al establecimiento de las bases científicas para la terapia complementaria en la infección por ese virus.

Si se toman en cuenta las evidencias aportadas por diferentes autores, el EO en la infección VIH/sida es multifactorial y se relaciona con la patogénesis de la enfermedad con respecto al agente causal, así como con el tratamiento ARV empleado. El desbalance antioxidante oxidante contribuye al incremento del deterioro biomolecular oxidativo de proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos, así como a la disminución de la capacidad antioxidante y la alteración de la actividad de las enzimas. Por lo tanto, es necesario considerar la perspectiva de modular el estado redox para contrarrestar el deterioro biomolecular y celular en términos de prevenir la progresión de la enfermedad e influir en el efecto beneficioso del tratamiento.

Los estudios valorados demuestran en su conjunto la modulación del EO con incremento de la capacidad antioxidante global y en algunos se evidencia la disminución del daño oxidativo a biomoléculas como los lípidos.

Tabla 2- Resultados de diferentes estudios de suplementación con productos naturales antioxidantes en pacientes VIH/sida asintomáticos con terapia antirretroviral

Autores	Lugar	Número	Suplementos antioxidantes	Determinaciones
<i>Arendt y otros</i> 2001 ⁽³⁴⁾	Alemania	23 pacientes VIH/sida	30 mL de concentrado de frutas y vegetales diariamente durante 4 meses	↑ Capacidad antioxidante
<i>Gil y otros</i> 2010 ⁽³⁵⁾	Cuba	68 pacientes VIH/sida	8 tabletas (300 mg de polifenoles) de Vimang extracto de la corteza de <i>Mangifera indica L</i> diariamente durante 6 meses	↓ Malonildialdehído ↑ Capacidad antioxidante
<i>Figueira y otros</i> 2014 ⁽³⁶⁾	Brasil	24 pacientes VIH/sida con Tarvae	30 mg de <i>Agaricus sylvaticus</i> por Kg de peso corporal diariamente durante 3 meses	↓ Peroxidación lipídica ↑ Capacidad antioxidante
<i>Winter y otros</i> 2014 ⁽³⁷⁾	Camerún	30 pacientes VIH/sida	5 g de <i>Spirulina platensis</i> diariamente durante 3 meses	↑ Capacidad antioxidante

DISCUSIÓN

Numerosas investigaciones avalan que las citocinas proinflamatorias generadas durante la infección promueven la producción de las ERO que se asocian a la activación del factor de

trascrición NF- κ B hasta producirse un ciclo de activación viral.^(11,12,13) La relación molecular entre la infección VIH, el proceso inflamatorio y la producción de ERO se muestra en la figura.

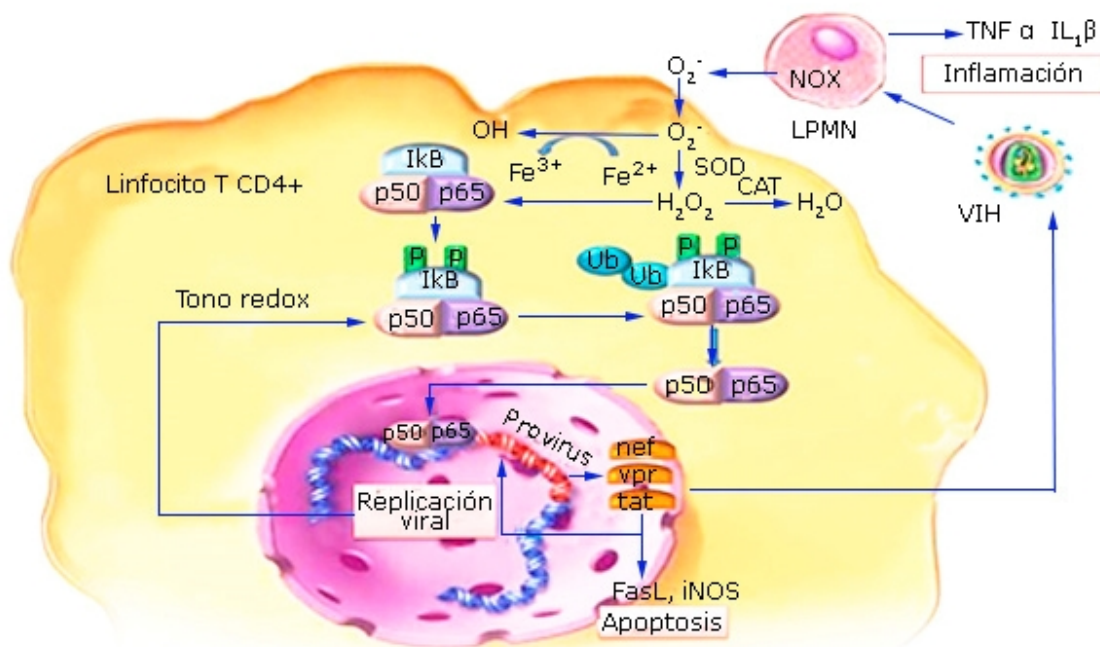


Fig. - Relación molecular de la infección por el VIH, el proceso inflamatorio, algunas especies reactivas del oxígeno y enzimas antioxidantes

Fuente: Adaptación del original de Gil y Gravier.⁽¹³⁾

Varios autores reportan que el EO ocurre en etapas tempranas de la infección por el VIH y se incrementa durante el curso de la enfermedad. El daño oxidativo puede influir directa o indirectamente en la severidad de ese padecimiento.^(1,14)

Hoy se reconoce que la infección viral produce una activación del sistema inmune comprometida con un proceso crónico de inflamación, donde se alteran las funciones celulares que conducen a la disminución de la proliferación celular y del proceso de fagocitosis.⁽¹⁵⁾

En respuesta a una variedad de estímulos, los fagocitos se mueven de la sangre circulante a los tejidos infectados, donde su activación genera la producción de ERO en el llamado estallido respiratorio que involucra activación del sistema NADPH oxidasa.⁽¹⁵⁾ El deterioro del sistema inmunológico en estos individuos puede favorecer ciertas infecciones bacterianas y fúngicas que pueden contribuir a comorbilidades en los pacientes infectados por el VIH.⁽¹⁶⁾

El uso de la Tarvae ha disminuido la mortalidad de VIH y ha mejorado la calidad de vida de los individuos infectados.^(15,17) Sin embargo, no resuelve completamente las alteraciones metabólicas ni inmunológicas que se manifiestan en estos pacientes.

Diferentes autores han reportado el daño oxidativo con el empleo de los ARV. Los inhibidores de la transcriptasa inversa pueden inhibir competitivamente la ADN-polimerasa y (enzima mitocondrial) de los adipocitos. Esta enzima garantiza el reciclaje de las proteínas de la cadena respiratoria. Su inhibición contribuye al desarrollo de cambios metabólicos y físicos como consecuencia de toxicidad mitocondrial que repercuten en el metabolismo energético celular.⁽¹⁸⁾ La toxicidad mitocondrial resultante se ha asociado, además, a la aparición de enfermedades como la cardiomiopatía,⁽¹⁹⁾ hepatotoxicidad, síndrome de acidosis láctica/esteatosis hepática,⁽²⁰⁾ lipodistrofia,⁽²¹⁾ y neuropatía periférica,⁽²²⁾ todas ellas relacionadas con la infección por el VIH.⁽²³⁾

Los ARV, generalmente, son metabolizados por la citocromo P450, enzima que genera ERO en su actividad. La generación sostenida de ERO como consecuencia de estos mecanismos relacionados con los ARV redundan en el EO de la infección por el VIH.⁽²⁴⁾

El desbalance del metabolismo redox está relacionado no solo con la progresión de la infección VIH/sida y la toxicidad asociada a la Tarvae. También se ha reportado en las enfermedades oportunistas que se manifiestan en estos pacientes, incluso después del inicio del tratamiento ARV. Dentro de estas, las más estudiadas han sido la tuberculosis,⁽²⁵⁾ la hepatitis C,⁽²⁶⁾ el sarcoma de Kaposi^(27,28) y otros procesos malignos.⁽²⁹⁾

La mayoría de los organismos vivos utilizan el oxígeno de la atmósfera para la producción de energía de una forma eficiente. Cerca del 95 % del oxígeno consumido por los organismos aeróbicos es reducido a agua durante el proceso de respiración mitocondrial. Casi el 5 % es convertido a especies reactivas de oxígeno.

Existen enzimas en diferentes organelos que forman complejos estables con el oxígeno y sus derivados reactivos. Estas son las encargadas de transferir uno o más electrones a ambos en el proceso de reducción. Los organismos aeróbicos pueden sobrevivir a la existencia de las ERO debido a que durante la evolución se desarrollaron mecanismos antioxidantes, enzimáticos o no, que previenen y detoxifican sus efectos perjudiciales.⁽³⁸⁾

La participación de las ERO en las enfermedades, la biología, la degradación de los alimentos y la toxicología gana cada día mayor importancia. Hasta la fecha se conocen numerosas condiciones clínicas donde las ERO pueden estar involucradas.^(39,40)

Estas especies pueden ser radicales libres (RL), que pueden definirse como átomos, iones o moléculas con uno o más electrones no apareados en el orbital más externo (radical anión superóxido, radical hidroxilo, óxido nítrico, radical peroxilo y alcoxilo). También se consideran ERO las moléculas derivadas del oxígeno con alta capacidad reactiva (peróxido de hidrógeno o H₂O₂, el ácido hipocloroso, el oxígeno singlete, ferril y perferril). Además, se incluyen en esta denominación especies derivadas del nitrógeno, azufre y carbono.^(41,42,43)

Las ERO son generadas de forma fisiológica no solo en las mitocondrias. Constituyen metabolitos que desarrollan un papel importante, tanto en la respuesta inflamatoria y el daño celular y tisular como en la transducción de señales intracelulares e intercelulares.⁽⁴⁴⁾ Se requieren cantidades mínimas de ERO para la transformación mitogénica de las células. Al generarse de forma inapropiada, o en exceso, pueden tener efectos tóxicos que tienden a agravarse en presencia de metales de transición como el hierro (Fe) y el cobre (Cu).^(45,46)

Un antioxidante es toda sustancia que al encontrarse a bajas concentraciones respecto a las de un sustrato oxidable (biomoléculas), retarda, previene la oxidación o repara el daño producido a ese sustrato.^(47,48)

Los antioxidantes se clasifican como primarios, secundarios y terciarios. Según su formación, pueden ser exógenos o endógenos. Los primarios convierten las ERO en moléculas menos perjudiciales antes de que reaccionen con estructuras vitales o eviten su producción.

En este grupo se destacan las enzimas: glutatión peroxidasas (GPx), glutatión reductasa (GR), superóxido dismutasas (SOD), peroxidasas y catalasas (CAT), también glutaredoxina, tioredoxina y proteínas que retienen metales como la ferritina y la ceruloplasmina. Estos antioxidantes están presentes en casi todas las células aeróbicas.^(49,50)

Cuando los antioxidantes secundarios interactúan con un RL, le ceden un electrón hasta oxidarse y transformarse en un RL relativamente estable, débil, no tóxico y que, en algunos casos, puede regenerarse a su forma reducida por la acción de otros antioxidantes. Ejemplos de ellos son las vitaminas E y C, b-carotenos, ácido úrico, glutatión reducido (GSH), bilirrubina, albúmina, ubiquinona, coenzima Q, entre otros.^(49,50)

Los antioxidantes terciarios tienen que ver con la reparación directa del daño a proteínas, ADN, ARN, lípidos y carbohidratos. También están relacionados con la eliminación de los productos dañados de modo irreversible y la degradación de las moléculas oxidadas que conservan estructuras básicas no dañadas como aminoácidos, nucleótidos y ácidos grasos. Este sistema está constituido, en lo fundamental, por las enzimas macroxiproteinasas, fosfolipasas A₂ y C, endonucleasas y exonucleasas, ADN glicosilasas, peroxidasas y metionina sulfóxido reductasa.^(50,51)

El desequilibrio entre los sistemas o procesos oxidativos y antioxidantes generado por un exceso en la producción de ERO, aparejado o no a un debilitamiento de los sistemas antioxidantes, se conoce como EO. Esto implica la alteración de circuitos redox de señalización celular.⁽⁵²⁾

El daño celular ocurre por la toxicidad de las ERO. Esto afecta a dianas biológicas como las proteínas, el ADN, el ARN, los lípidos y los carbohidratos, en este orden. Las interacciones con las distintas macromoléculas pueden modificar la estructura y alterar la función de estas hasta producir disturbios metabólicos en distintos órganos y sistemas.^(38,39,52)

El estrés oxidativo compromete diversas funciones celulares como el metabolismo energético. La producción elevada de óxido nítrico afecta la producción de energía al inactivar la aconitasa y la citocromo oxidasa. Algunos autores plantean que su acción se basa en la liberación de Fe de la propia enzima que, además, puede acompañarse de oxidación de grupos SH que inhiben la actividad de la aconitasa.

El H₂O₂ inhibe la glicólisis, al inactivar la gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa y el ciclo de Krebs que inactiva enzimas como aconitasa y a-cetoglutarato deshidrogenasa. Todo esto trae aparejado la disminución de la producción de ATP y la evolución a la muerte celular.^(42,53, 54)

Se ha reconocido que el daño por ERO contribuye al envejecimiento fisiológico y está involucrado en la patogenia de enfermedades infecciosas y no infecciosas.⁽⁵⁵⁾ En muchos casos se cuestiona si el EO es causa o consecuencia de las enfermedades. Lo cierto es que incuestionablemente está relacionado con la progresión de la sintomatología de las diversas condiciones patológicas.^(38,39,56)

En condiciones fisiológicas, la concentración de antioxidantes en los fluidos biológicos supera la concentración de productos oxidantes. Así, la generación continua de ERO, derivados del metabolismo celular, queda regulada y neutralizada por estos. De ese modo se le confiere carácter reductor al microambiente. Una protección antioxidante eficaz requiere la actuación sincronizada de varias enzimas y otros elementos o biomoléculas. La actividad de las enzimas antioxidantes es muy sensible a la presencia de ERO.

Incrementos y disminuciones en su actividad han sido reportados en diferentes estados patológicos en los cuales un aumento de las ERO estaría relacionado con la enfermedad. Las diferencias dependen de la capacidad de los organismos involucrados.^(57,58)

Antioxidantes y VIH/sida

El uso de las estrategias alternativas a la Tarvae para atenuar el EO y mejorar la calidad de vida de estos individuos, como el ejercicio físico⁽⁵⁹⁾ y los suplementos antioxidantes,⁽⁶⁰⁾ pueden ser útiles para controlar la infección e intentar reducir los riesgos asociados a la enfermedad y a los antirretrovirales.

El conocimiento de los procesos oxidativos y sus implicaciones fisiopatológicas ha contribuido a la búsqueda de estrategias terapéuticas para disminuir los efectos nocivos de estos eventos. Una de las alternativas propuestas es el empleo de antioxidantes de origen natural, sintético o dietario para contrarrestar los efectos dañinos de la generación sostenida de ERO, no solo como consecuencia de la infección viral sino como reacción secundaria del tratamiento empleado y adecuar las deficiencias nutricionales.⁽¹⁾

La función del sistema inmune, la infección por VIH y el estado nutricional están estrechamente relacionados. Cada factor tiene su efecto sobre los otros. La relación entre el estado nutricional y la infección es significativa. Este hecho se manifestó en un inicio como el síndrome de desgaste físico y en el momento de la Tarvae se expresó en anomalías metabólicas como la hipercolesterolemia, la hiperlipidemia y la lipodistrofia.⁽⁷⁾

En la infección por VIH se producen trastornos gastrointestinales. Debido al consumo energético específico de los individuos que padecen la infección por VIH (asintomáticos y sintomáticos) y de la activación sostenida del sistema inmune, los requerimientos nutricionales de estos individuos se alteran, generalmente se incrementan.^(61,62)

La afectación gastrointestinal incide en la incorporación de sustancias esenciales para el funcionamiento de los mecanismos antioxidantes de defensa, lo que trae consigo deficiencia de micronutrientes. Esta potencia el EO presente en los pacientes, pues muchos de los micronutrientes tienen propiedades antioxidantes. El uso de estos en pacientes VIH/sida ha evolucionado y actualmente cuenta con ensayos en humanos que evidencian el efecto de micronutrientes dietarios y sintéticos durante la enfermedad.⁽⁶³⁾

El empleo de antioxidantes ha sido efectivo también en la protección del daño oxidativo de ERO generadas por proteínas virales a las biomoléculas. Ello sugiere que la toxicidad viral puede ser inhibida por su empleo, aunque con valores limitados.⁽⁶⁴⁾

En estudios controlados se han suministrado suplementos antioxidantes (N-acetilcisteína) y oligoelementos (selenio). Se han reportado beneficios al usarlos. La N-acetilcisteína se deriva del aminoácido L-cisteína y se metaboliza en GSH cuando se incorpora al organismo.

Varios autores han constatado un aumento en los niveles de GSH de pacientes VIH/sida asintomáticos y con terapia antirretroviral.^(30,31) El selenio es un cofactor de la enzima glutatión peroxidasa (GPx) que cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno a agua. Utiliza el GSH como cofactor y da lugar a la formación de la especie oxidada de glutatión (GSSG). En presencia de NADPH, el GSSG es reducido de nuevo por la GSH reductasa, con lo que se establece el denominado ciclo redox del GSH.

El GSH, un tiol tripeptídico presente en la mayoría de los animales, es quizás el antioxidante celular más importante. La oxidación de GSH contribuye a potenciar el EO por generación concomitante de ERO, independientemente de las condiciones del microambiente donde se produce la reacción. Esto se traduce en daño oxidativo para las diferentes biomoléculas.^(65,66,67) Debido a la función antioxidante del GSH, su disminución ha sido asociada a la oxidación por presencia del anión superóxido como consecuencia del aumento en la actividad de SOD, en las concentraciones de H₂O₂ y el radical hidroxilo.^(65,66,67)

También *Batterham* y otros⁽³²⁾ han comprobado un alza en los niveles de GSH y una disminución de los HPO en pacientes con VIH/sida con Tarvae en un estudio donde se les administraban selenio y vitaminas A, E y C. Esta última es un cofactor de muchas enzimas y un potente agente reductor. Esta vitamina es capaz de reducir directamente el radical superóxido, hidroxilo y el oxígeno singlete.

La vitamina C y la E actúan de forma sinérgica. La primera interviene en la regeneración de la segunda. La vitamina E es liposoluble y se ha asociado con una disminución en la peroxidación lipídica. Mientras que la vitamina A puede potenciar el sistema inmune y tiene propiedades anticancerígenas e interviene en los cambios de fluidez en membranas celulares y en la comunicación celular. En el estudio realizado por *Sauka* y otros⁽³³⁾ se reportó un aumento de la capacidad antioxidante de los pacientes asintomáticos con VIH después de suministrarles estos suplementos.

Se han realizado diversas investigaciones *in vitro* con diferentes productos naturales donde se ha encontrado una relación entre las propiedades antioxidantes de estos y la capacidad que poseen para inhibir la replicación del VIH. Dentro de los polifenoles presentes en estos productos naturales, los taninos hidrolizables presentan actividad anti-VIH por unión directa a las partículas virales con la subsecuente inhibición de la unión de virus a las células hospederas. Entre estos productos se encuentran los derivados de la planta *Curcuma longa*⁽⁶⁸⁾ y los extractos de las hojas de las plantas *Plectranthus barbatus*,⁽⁶⁹⁾ *Argyreia nervosa*⁽⁷⁰⁾ y *Terminalia paniculata*.⁽⁷¹⁾ Estas propiedades también están en el rizoma de la *Nelumbo nucifera*, que además presenta actividad inmunoreguladora.⁽⁷²⁾ Similares resultados se han observado también en estudios *in vitro* con el extracto de la corteza del *Pinus pinaster*.⁽⁷³⁾

Los resultados de las investigaciones analizadas demuestran la influencia de los suplementos en la capacidad antioxidante de los pacientes VIH/sida. El aumento en los valores medios de los indicadores de capacidad antioxidante se pudo observar a partir de las 8 semanas de suplementación en diferentes estudios. A pesar de las evidencias, es necesario evaluar si el incremento observado influye en la reducción de los indicadores de daño oxidativo, definir las dosis de cada suplemento y el tiempo que debe consumirse.

En conclusión, las evidencias de uso de suplementos antioxidantes lo avalan como una alternativa para reducir el deterioro oxidativo en el VIH, dirigido a potenciar y restaurar las funciones inmunes de los pacientes y minimizar los efectos tóxicos secundarios relacionados con la terapia antirretroviral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coaccioli S, Crapa G, Fantera M, Del Giorno R, Lavagna A, Standoli M, et al. Oxidant/antioxidant status in patients with chronic HIV infection. Clin Ter [Internet]. 2010 [citado 13/02/2017];161(1):55-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393680>
2. Anthony H, Ashok A. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of HIV/AIDS. Open Reproductive Science Journal [Internet]. 2011 [citado 13/2/2017];3:154-61. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKewjYp5SVnbnhAhWHTlkKHV4UDycQFjAAegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fpdfs.semanticscholar.org%2F465c%2F0bc4519d35773afc191b410b5197f9e4a8f5.pdf&usq=AOvVaw1r8AE1ljzKCkOTnltfUYoU>
3. Palipoch S, Koomhin P. Oxidative Stress-Associated Pathology: A Review. Sains Malaysiana [Internet]. 2015 [citado 15/2/2017];44(10):1441-51. Disponible en: http://www.ukm.my/jsm/pdf_files/SM-PDF-44-10-2015/09%20Sara%20Woot.pdf
4. García T. Indicaciones de profilaxis primaria de infecciones oportunistas en la infección por VIH. Protocolos de Práctica Asistencial [Internet]. 2006;59(9):3861-2.
5. Lozano F, Domingo P. Tratamiento ARV de la infección por VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2011 [citado 20/02/2017];29(6):455-65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-linkresolver-tratamiento-antirretroviral-infeccion-por-el-S0213005X11000899>
6. Eluwa G, Badru T, Akpoigbe K. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ARVs): incidence, type and risk factors in Nigeria. BMC Clin Pharmacol [Internet]. 2012 [citado 23/02/2017];12(7):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317861/>

7. Bilbis L, Idowu D, Saidu Y, Lawal M, Njoku C. Serum levels of antioxidant vitamins and mineral elements of HIV positive subjects in Sokoto, Nigeria. *Ann Afric Med* [Internet]. 2010 [citado 13/02/2017];9(4):235-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935424>
8. Gil L, Martínez G, González I, Álvarez A, Molina R, Tarinas A, et al. Contribution to characterization of oxidative stress in HIV/AIDS patients. *Pharmacol Res* [Internet]. 2003 [citado 20/02/2017];47:217-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591017>
9. Schreck R, Rieber P, Baeuerle P. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF- κ B transcription factor and HIV-1. *EMBO J* [Internet]. 1991 [citado 27/02/2017]; 10:2247-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393680>
10. Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF- κ B transcription factors in the immune system. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2009 [citado 15/02/2017]; 27:693-733. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19302050>
11. Kumar A, Takada Y, Boriek A, Aggarwal B. Nuclear factor- κ B: its role in health and disease. *Journal of Molecular Medicine* [Internet]. 2004 [citado 15/02/2017]; 82(7):[434-48 pp.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175863>
12. Zhang H, Sang W, Ruan Z, Wang Y. Akt/Nox2/NF- κ B signaling pathway is involved in Tat-induced HIV-1 long terminal repeat (LTR) transactivation. *Arch Biochem Biophys* [Internet]. 2011 [citado 13/02/2017];505(2):266-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029719>
13. Gil L, Gravier R. Physical activity as antioxidant and palliative beneficial option in human immunodeficiency virus infection. *Oxid Antioxid Med Sci* [Internet]. 2013 [citado 13/02/2017];2(4):231-43. Disponible en: <http://www.ejmoams.com/index.php?mno=39088>
14. Price T, Ercal N, Nakaoke R. HIV-1 viral proteins gp120 and Tat induce oxidative stress in brain endothelial cells. *Brain Res* [Internet]. 2005 [citado 13/02/2017]; 1045:57-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15910762>
15. Ushio M. Compartmentalization of redox signaling through NADPH oxidase-derived ROS. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2009 [citado 20/02/2017]; 11:1289-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18999986>
16. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanità* [Internet]. 2010 [citado 20/02/2017];46(1):5-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348614>
17. De Clercq E. The history of antiretrovirals: key discoveries over the past 25 years. *Rev Med Virol* [Internet]. 2009 [citado 15/02/2017]; 19:287-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714702>

18. Lewis W. Mitochondrial dysfunction and nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy: experimental clarifications and persistent clinical questions. *Antiviral Res* [Internet]. 2003 [citado 20/02/2017];58:189-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767466>
19. Day B, Lewis W. Oxidative stress in NRTI-induced toxicity: evidence from clinical experience and experiments in vitro and in vivo. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2004 [citado 27/02/2017];4(3):[207-16 pp.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470269>
20. Brinkman K. Evidence for mitochondrial toxicity: lactic acidosis as proof of concept. *J HIV Ther* [Internet]. 2001 [citado 13/02/2017]; 6(1):13-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11501196>
21. Sattler F. Body habitus changes related to lipodystrophy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 [citado 13/02/2017]; 36:84-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12652376>
22. Hulgán T, Hughes M, Sun X. Oxidant stress and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an AIDS clinical trials group study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2006 [citado 15/02/2017];42(4):450-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16791116>
23. Gil L. Pathophysiological implications of altered redox balance in HIV/AIDS infection: diagnosis and counteract intervention. In: Andreescu S, Hepel M, editors. *Oxidative stress: Diagnostics, Prevention, and therapy: ACS Symposium Series; 2011:39-70*. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/278665612_Pathophysiological_Implications_of_Altered_Redox_Balance_in_HIVAIDS_Infection_Diagnosis_and_Counteract_Interventions
24. Mandas A, Lorio E, Congiu M, Balestrieri C, Mereu A, Cau D, et al. Oxidative imbalance in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* [Internet]. 2009 [citado 13/02/2017];18:67-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884983>
25. Awodele O, Olayemi S, Nwite J, Adeyemo T. Investigation of the levels of oxidative stress parameters in HIV and HIV-TB co-infected patients. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2012 [citado 27/02/2017];6(1):79-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240433>
26. Shin D, Martínez S, Parsons M, Jayaweera D, Campa A, Baum M. Relationship of Oxidative Stress with HIV Disease Progression in HIV/HCV Co-infected and HIV Mono-infected Adults in Miami. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics* [Internet]. 2012 [citado 20/02/2017]; 2(3):217-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504530>
27. Feller L, Lemmer J. Insights into pathogenic events of HIV-associated Kaposi sarcoma and immune reconstitution syndrome related Kaposi sarcoma. *Infectious Agents and Cancer* [Internet]. 2008 [citado 23/02/2017]; 3(1):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2265259/>

28. Li X, Feng J, Sun R. Oxidative Stress Induces Reactivation of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus and Death of Primary Effusion Lymphoma Cells. *J Virol* [Internet]. 2011 [citado 15/02/2017];85(2):715-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21068240>
29. Hussain S, Hofseth L, Harris C. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2003 [citado 13/02/2017]; 3:276-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671666>
30. Herzenberg L, De Rosa S, Dubs J, Roederer M, Anderson M, Ela A, et al. Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1997 [citado 13/02/2017];94:1967-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050888>
31. De Rosa S, Zaretsky M, Dubs J, Roederer M, Anderson M, Green A, et al. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2000 [citado 13/02/2017]; 30:915-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029607>
32. Batterham M, Gold J, Naidoo D, Lux O, Sadler S, Bridle S, et al. A preliminary open label dose comparison using an antioxidant regimen to determine the effect on viral load and oxidative stress in men with HIV/AIDS. *European Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2001 [citado 13/02/2017];55:107-14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1601124>
33. Sauka M, Selga G, Skesters A, Silova A, Westermarck T, Latvus A, et al. Impact of CoQ10, L-Carnitine and Cocktail Antioxidants on Oxidative Stress Markers in HIV Patients - Mini Review and Clinical Trial. In: Atroshi F, editor. *Pharmacology and Nutritional Intervention in the Treatment of Disease: InTech*; 2014:241-53. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/pharmacology-and-nutritional-intervention-in-the-treatment-of-disease/impact-of-coq10-l-carnitine-and-cocktail-antioxidants-on-oxidative-stress-markers-in-hiv-patients-mi>
34. Arendt B, Boetzer A, Lemoch H, Winkler P, Rockstroh J, Berthold H, et al. Plasma antioxidant capacity of HIV-seropositive and healthy subjects during long-term ingestion of fruit juices or a fruit ± vegetable-concentrate containing antioxidant polyphenols. *European Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2001 [citado 15/02/2017];55:786-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528495>
35. Gil L, Serrano T, Calderón O, Núñez F, Tápanes R, Pérez J. Efecto del Vimang® en pacientes VIH/sida. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2010 [citado 27/02/2017];62(3):200-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000300006
36. Figueira M, A Sá L, Vasconcelos A, Moreira D, Laurindo P, Ribeiro D, et al. Nutritional supplementation with the mushroom *Agaricus sylvaticus* reduces oxidative stress in children with HIV. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2014 [citado 13/02/2017]; 25(5):257-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211349>

37. Winter F, Emakam F, Kfutwah A, Hermann J, Azabji-Kenfack M, Krawinkel M. The Effect of Arthrospira platensis Capsules on CD4 T-Cells and Antioxidative Capacity in a Randomized Pilot Study of Adult Women Infected with Human Immunodeficiency Virus Not under HAART in Yaoundé, Cameroon. *Nutrients* [Internet]. 2014 [citado 20/02/2017]; 6:2973-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057105>.
38. Halliwell B. The wanderings of a free radical. *Free Radical Biology & Medicine* [Internet]. 2009 [citado 13/02/2017]; 46:531-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19111608>
39. Kregel K, Zhang H. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2007 [citado 27/02/2017];292:18-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917020>
40. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2007 [citado 15/02/2017];39:44-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978905>
41. Roberts R, Smith R, Safe S, Szabo C, Tjalkens R, Robertson F. Toxicological and pathophysiological roles of reactive oxygen and nitrogen species. *Toxicology* [Internet]. 2010 [citado 15/02/2017];276(2):85-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643181>
42. Halliwell B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Fourth ed: Oxford: University Press; 2007 [citado 15/2/2017]. Disponible en: <https://www.amazon.es/Radicals-Biology-Medicine-Barry-Halliwell/dp/019856869X>
43. Lushchak V. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2014 [citado 13/02/2017]; 224:164-75. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwipjO6iornhAhVLo1kKHRtIAOAFjAAegQIBRAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F25452175&usq=AOvVaw1mbaKnGN_IbjZC0alR8uv1
44. Schieber M, Chandel N. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol* [Internet]. 2014 [citado 27/02/2017];24:453-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24845678>
45. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* [Internet]. 2002 [citado 15/02/2017];82(1):47-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773609>
46. Gil L, Martínez G, León O. El ambiente redox y el VIH/SIDA. In: Martínez G, editor. *Ambiente Antioxidante/Prooxidante. Su impacto médico*: Editorial Aracne; 2012:359-72
47. Grune T. Oxidants and antioxidants defense systems. *The handbook of Environmental Chemistry 2.0*. New York: Springer Berlin Heidelberg; 2005 [citado 13/02/2017]. Disponible en: <https://www.springer.com/gb/book/9783540224235>

48. Al-Dalaen S, Al-Qtaitat A. Oxidative stress versus antioxidants. American Journal of Bioscience and Bioengineering [Internet]. 2014 [citado 13/02/2017]; 2(5):60-71. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjft_i2tLnhAhWD2FkKHS4yCUQQFjAAegQIAhAB&url=http%3A%2F%2Fwww.sciencepublishinggroup.com%2Fjournal%2Fpaperinfo%3Fjournalid%3D217%26paperId%3D10003837&usq=AOvVaw3_B0Rc47OokMI25bdsPtby
49. Devasagayam T, Tilak J, Bolor K, Sane K, Ghaskadbi S, Lele R. Free radicals and antioxidants in Human Health: Current status and future prospects. J Assoc Physicians India [Internet]. 2004 [citado 20/02/2017];52:794-803. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15909857>
50. Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, Cadenas S, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. Redox Biol [Internet]. 2015 [citado 23/02/2017];6:183-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26233704>
51. Gutteridge J, Halliwell B. Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2010 [citado 13/02/2017]; 393:561-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171167>
52. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biol [Internet]. 2015 [citado 20/02/2017]; 4:180-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25588755>
53. Armitage M, Wingler K, Schmidt H, La M. Translating the oxidative stress hypothesis into the clinic: NOX versus NOS. Journal of molecular medicine [Internet]. 2009 [citado 15/02/2017];87(11):1071-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19834654>
54. Alfadda A, Sallam R. Reactive oxygen species in health and disease. Journal of biomedicine & biotechnology [Internet]. 2012 [citado 23/02/2017];2012; 9 (36):486. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/936486>
55. Mani S. Production of reactive oxygen species and its implication in human diseases. Rani V, Yadav U, editors. New Delhi: Springer; 2015 [citado 23/02/2017]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-81-322-2035-0_1.
56. Cacciapuoti F. Oxidative Stress as "Mother" of Many Human Diseases at Strong Clinical Impact. J Cardiovasc Med Cardiol [Internet]. 2016 [citado 13/02/2017];3(1):1-6. Disponible en: <https://www.peertechz.com/Cardiovascular-Medicine-Cardiology/JCMC-3-120.php/articles.php>
57. Johnson F, Giulivi C. Superoxide dismutases and their impact upon human health. Mol Aspects Med [Internet]. 2005 [citado 15/02/2017];26:340-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099495>

58. Vassimon H, Deminice R, Machado A, Monteiro J, Jordão A. The association of lipodystrophy and oxidative stress biomarkers in HIV-infected men. *Curr HIV Res* [Internet]. 2010 [citado 13/02/2017];8(5):364-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20353389>
59. Deresz L, Sprinz E. Regulation of oxidative stress in response to acute aerobic and resistance exercise in HIV-infected subjects: a case-control study *AIDS Care* [Internet]. 2010 [citado 20/02/2017];22(11):1410-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20640951>
60. Peternej T, Coombes J. Antioxidant supplementation during exercise Training: Beneficial or detrimental? *Sports Med* [Internet]. 2011 [citado 15/02/2017]; 41:1043-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22060178>
61. Iwu A, Duru C, Uwakwe K, Obionu C, Diwe K, Abah S. Effect of Multiple Micronutrient Supplementation on CD4 T Cell levels of Clinically Stable HIV patients on Highly Active Antiretroviral Therapy; A Randomized Control Crossover Trial. *Amer J Clin Med Res* [Internet]. 2016 [citado 20/02/2017]; 4(1):1-6. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Effect-of-Multiple-Micronutrient-Supplementation-on-Iwu-Duru/25f27ee2b3f8054df0584a7dd831154aafba4f13>
62. Guwatudde D, Wang M, Ezeamama A, Bagenda D, Kyeyune R, Wamani H, et al. The effect of standard dose multivitamin supplementation on disease progression in HIV infected adults initiating HAART: a randomized double blind placebo-controlled trial in Uganda. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2015 [citado 13/02/2017]; 15(1):348-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545778/>
- 63 Iwu A, Uwakw K, Dur C, Diwe K, Meren I, Steve A, et al. Multiple Micronutrient Supplementation Effect on Vital Metabolic parameters of Stable HIV Patients on Long term Highly Active Antiretroviral Therapy; A Randomized Crossover Trial. *Int J Curr Microbiol App Sci* [Internet]. 2016 [citado 27/02/2017]; 5(3):776-86. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/298210173>
64. Tabe F, Yanou N, Kamdje A, Ntso A. Oxidative Role of HIV/AIDS. *Antiretroviral Drugs and Medicinal Plants with Anti-HIV Activity. Journal of Diseases and Medicinal Plants* [Internet]. 2015 [citado 13/02/2017];1(5):68-75. Disponible en: https://scholar.google.com/cu/scholar?q=Oxidative+Role+of+HIV/AIDS:+Antiretroviral+Drugs+and+Medicinal+Plants+with+Anti-HIV+Activity&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart
65. Lash L. Mitochondrial glutathione transport: physiological, pathological and toxicological implications. *Chemico-Biological Interactions* [Internet]. 2006 [citado 27/02/2017];163(1):54-67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600197>
66. Marí M, Morales A, Colell A, García-Ruiz C, Fernández-Checa J. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant. *Antioxidants and Redox Signaling* [Internet]. 2009 [citado 20/02/2017];11(11):2685-700. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19558212>

67. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clinica Chimica* 10 Acta [Internet]. 2003 [citado 13/02/2017];33(1):19-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12809732>
68. Cohly H, Asad S, Das S, Angel M, Rao M. Effect of Antioxidant (Turmeric, Turmerin and Curcumin) on Human Immunodeficiency Virus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2003 [citado 20/02/2017];4:22-33. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/26548212_Effect_of_Antioxidant_Turmeric_Turmerin_and_Curcumin_on_Human_Immunodeficiency_Virus
69. Kapewangoloa P, Husseinb A, Meyer D. Inhibition of HIV-1 enzymes, antioxidant and anti-inflammatory activities of *Plectranthus barbatus*. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2013 [citado 23/02/2017];149(1):184-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23811046>
70. Sareedenchai V, Wiwat C, Wongsinkongman P, Soonthornchareonnon N. In vitro Testing of Anti-HIV and Antioxidative Activities of *Argyrea nervosa* (Burm.f) Bojor Leaves. *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2014 [citado 15/02/2017];41(4):[47-53 pp.]. Disponible en: https://www.pharmacy.mahidol.ac.th/journal/files/2014-41-4_47-53.pdf
71. Narayan C, Ravishankar R. Anti-HIV-1 Activity of Ellagic acid Isolated from *Terminalia paniculata*. *Free Rad Antiox* [Internet]. 2016 [citado 13/02/2017];6(1):[101-8 pp.]. Disponible en: <https://www.antiox.org/article/36>
72. Jiang Y, Tzi Bun N, Liu Z, Wang C, Li N, et al. Immunoregulatory and anti-HIV-1 enzyme activities of antioxidant components from lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn) rhizome. *Biosci Rep* [Internet]. 2011 [citado 20/02/2017];31:[381-90 pp.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114474>
73. Feng W, Takada Y, Inagaki Y, Saitoh Y, Chang M, Amet T, et al. Pycnogenol, a Procyanidin-Rich extract from French Maritime Pine inhibits intracellular replication of HIV-1 as well as its binding to host cells. *Jpn J Infect Dis* [Internet]. 2008 [citado 27/02/2017];61:279-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653969>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.