



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO SUBÓPTIMO DE MICRONUTRIENTES CON LA PRESENCIA DE ALTERACIONES METABÓLICAS Y MARCADORES INMUNOLÓGICOS EN INDIVIDUOS INFECTADOS CON VIH BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (INER-CIENI)

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

CAMPO DISCIPLINARIO:
EPIDEMIOLOGÍA

PRESENTA:
QBP. EDGAR BARRIENTOS GALEANA

TUTORES PRINCIPALES:
DRA. OLIVIA YAZMÍN BRICEÑO CÁRDENAS
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSIO VILLEGAS" CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
DR. IVÁN ARMANDO OSUNA PADILLA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSIO VILLEGAS" CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN
ENFERMEDADES INFECCIOSAS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, OCTUBRE, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

En primer lugar, deseo expresar mi profundo agradecimiento a la Dra. Olivia Briceño por su dirección en este trabajo y por brindarme la oportunidad de integrarme a su equipo de investigación. Su generosa concesión de libertad intelectual para la toma de decisiones fue fundamental para el éxito de este proyecto. Agradezco sinceramente su disposición para compartir su conocimiento y datos de investigaciones previas, lo cual resultó crucial para el desarrollo de mi tesis. La comunicación constante y efectiva que mantuvimos fue esencial para la culminación de este trabajo.

Al Dr. Iván Osuna, le agradezco profundamente por su inestimable labor de revisión y pronta respuesta a todas las dudas que surgieron durante el proceso de investigación. Su paciencia y habilidad para explicar conceptos relacionados con la nutrición a alguien que no estaba familiarizado con el tema son invaluable. Su dedicación y experiencia desempeñaron un papel fundamental en la ejecución de este trabajo. Además, quiero destacar su generosidad al compartir información de sus investigaciones previas, lo cual fue la base para la elaboración mi trabajo.

Al Dr. Carlos Magis, agradezco sus valiosos comentarios y su disposición para participar en los coloquios de investigación, así como para realizar una lectura crítica de los trabajos preliminares.

A los miembros del jurado, la Dra. María Eugenia Flores y la Dra. Otilia Perichart, les agradezco sinceramente por su participación en este proceso. Fue un privilegio trabajar con ustedes y recibir sus valiosas observaciones. Como equipo de trabajo, apreciamos enormemente la forma en que su experiencia enriqueció la calidad de la tesis.

A la Dra. Arely Vergara, le reconozco por impartir una de las clases más significativas en mi formación durante estos dos años: la epidemiología nutricional. Gracias a su enseñanza, espero que más alumnos tengan la fortuna de aprender de usted.

Por último, deseo expresar mi gratitud a MenC. Nadia Rodríguez y MenC. Adriana Aguilar por su amabilidad y profesionalismo al compartir datos previos de investigación, así como su dedicación y esfuerzo en la valoración de los participantes y el análisis de estos, lo cual fue esencial para el análisis de los datos de mi tesis. Adicionalmente, quiero agradecer al Dr. Santiago Ávila por su invaluable apoyo en la gestión y las facilidades proporcionadas para llevar a cabo este trabajo. Sus colaboraciones fueron fundamentales para el éxito de este proyecto.

Además, quiero agradecer a las instituciones que brindaron apoyo y facilidades para la realización de este trabajo: el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, el Centro de Investigación en Enfermedades Respiratorias Infecciosas y el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT).

Dedicatorias

Hoy me siento profundamente emocionado al escribir estas líneas, porque no encuentro las palabras adecuadas para expresar el profundo sentimiento de gratitud y nostalgia que llevo en mi corazón. Estas palabras son un humilde intento de agradecerles por todo el apoyo que me han brindado a lo largo de estos dos años, un período en el que he crecido no solo académicamente, sino también como ser humano.

Esta tesis que he completado, y que ahora les dedico, es el resultado de un viaje que no habría sido posible sin su inquebrantable apoyo, ánimo y comprensión. Es un viaje que comenzó mucho antes de mi educación de posgrado y que ha sido moldeado por las personas maravillosas que me rodean.

A mi madre, la mejor maestra, quiero expresar mi profundo agradecimiento. Gracias por estar a mi lado, por preocuparte constantemente por mi bienestar y por ser mi mayor motivación. Tú me impulsaste y me ayudaste a levantarme en los momentos difíciles. Esta tesis es un testimonio de tus enseñanzas y amor inquebrantable.

A mi padre, quiero agradecerte por tu comprensión y por permitirme ser libre. Gracias por cuidar de mi camino y ser tolerante ante los cambios ideológicos a los cuales has tenido que hacer frente. Me siento afortunado de tener a dos personas tan excepcionales como mis padres, quienes han sido testigos de mi crecimiento profesional y personal.

Es nostálgico y a la vez gratificante saber que las personas a las que originalmente dediqué mi tesis de licenciatura se han convertido en parte fundamental de mi formación en posgrado. Además, me llena de alegría pensar en todos aquellos que se han incorporado en este viaje, con quienes he compartido grandes momentos de alegría y aprendizaje. Ustedes han estado ahí para apoyarme, orientarme y confiar en mí, y eso es algo que valoro profundamente. Espero, con todo mi corazón, poder algún día retribuirles todo el apoyo y la confianza que me han brindado. Gracias por su paciencia y tolerancia a lo largo de este tiempo.

Emmanuel, Mari Cruz, Selene, Karla, Rodrigo, Elena, Gabriela, Rosa María y Cristina, quiero que sepan que no existe un orden en particular en esta dedicatoria, ya que cada uno de ustedes ocupa un lugar muy especial en mi corazón. Cada uno sabe cuánto les aprecio y cuánto significan para mí.

En este punto de mi vida, puedo decir con certeza que el conocimiento y las experiencias compartidas con cada uno de ustedes han dejado una huella imborrable en mi camino. Mi tesis no es solo un logro académico, es también un testimonio de la amistad, el apoyo y la colaboración que hemos compartido.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Prevalencia de deficiencia micronutricional en población general y en PCHIV.....	3
2.2. Evaluación de la ingesta nutrimental y del estado nutricio	5
2.3. Factores que influyen en el estado nutricio de PCVIH.....	6
2.4. Micronutrientes	7
2.4.1. Magnesio	7
2.4.1.1. Magnesio y su efecto clínico-inmunológico en PCVIH.....	8
2.4.2. Cobre.....	9
2.4.2.1. Cobre y su efecto clínico-inmunológico en PCVIH	9
2.4.3. Vitamina A	10
2.4.3.1. Vitamina A y su efecto clínico-inmunológico en PCVIH.....	10
2.4.4. Vitamina E.....	11
2.4.4.1. Vitamina E y su efecto clínico-inmunológico en PCVIH	11
2.4.5. Ácidos grasos	12
2.4.5.1. Ácidos grasos y su efecto clínico-inmunológico en PCVIH.....	12
2.5. Comorbilidades en PCVIH en tratamiento antirretroviral.....	13
2.5.1. Factores que contribuyen al desarrollo de comorbilidades en PCVIH en tratamiento.....	14
2.5.2. Prevalencia de comorbilidades en PCVIH en tratamiento antirretroviral	15
2.5.2.1. Multimorbilidad	17
2.6. Nutrición y comorbilidades en PCVIH.....	18
3. ALGORITMOS DE BÚSQUEDA.....	21
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
5. JUSTIFICACIÓN	23
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	24
7. OBJETIVOS	24
8. HIPÓTESIS.....	25
9. METODOLOGÍA	26
9.1. Diseño del estudio.....	26
9.2. Población de estudio.....	26
9.2.1. Criterios de inclusión.....	26
9.2.2. Criterios de exclusión	26
9.2.3. Criterios de eliminación.....	26
9.3. Evaluaciones	27
9.3.1. Ingesta dietética de micronutrientes	27
9.3.2. Características clínicas y demográficas	28
9.3.3. Evaluaciones clínicas.....	28
9.3.3.1. Análisis bioquímicos	28
9.3.3.2. Evaluación antropométrica.....	28
9.3.3.3. Medición presión sanguínea	28
9.4. Variables	29
9.5. Diagrama acíclico dirigido	30
9.6. Análisis estadístico y epidemiológico.....	30

10.	RESULTADOS	32
10.1.	<i>Características de la población de estudio.....</i>	32
10.2.	<i>Evaluación nutricia.....</i>	32
10.3.	<i>Alteraciones metabólicas.....</i>	33
10.3.1.	<i>Asociación de consumo micronutricional con alteraciones metabólicas.....</i>	37
10.3.2.	<i>Asociación de consumo micronutricional con marcadores inmunológicos</i>	41
11.	DISCUSIÓN.	47
12.	CONCLUSIÓN	55
13.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

Índice tablas

Tabla 1. Prevalencia de deficiencia nutrimental en personas que viven con VIH.....	5
Tabla 2. Antecedentes nutricios y su asociación con marcadores inmunológicos, bioquímicos y desenlaces clínicos de personas que viven con VIH.	20
Tabla 3. Características demográficas y clínicas de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral.....	32
Tabla 4. Evaluaciones bioquímicas y de composición corporal de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral.....	33
Tabla 5. Antecedentes clínicos y nutricionales de personas que viven con VIH en TAR con base en alteraciones metabólicas.....	36
Tabla 6. Asociación del consumo micronutricional con alteraciones metabólicas de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral.....	38
Tabla 7. Asociación por terciles del consumo micronutricional con alteraciones metabólicas de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral.....	39
Tabla 8. Asociación por cuartiles del consumo micronutricional con alteraciones metabólicas de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretrovira	41
Tabla 9. Asociación del consumo micronutricional con marcadores inmunológicos de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral	43
Tabla 10. Asociación por terciles del consumo micronutricional con marcadores inmunológicos de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral	44
Tabla 11. Asociación por cuartiles del consumo micronutricional con marcadores inmunológicos de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral	46

Índice figuras

Figura 1. Prevalencia de consumo subóptimo en población mexicana adulta.....	3
Figura 2. Proyección de edad en población con VIH en tratamiento antirretroviral.....	13
Figura 3. Cambios inmunológicos durante el establecimiento de la infección por VIH y posterior al tratamiento antirretroviral.....	15
Figura 4. Prevalencia de comorbilidades por grupo de edad en población con VIH en tratamiento antirretroviral.....	16
Figura 5. Comorbilidades en población con VIH en tratamiento antirretroviral, diez años de seguimiento.....	16
Figura 6. Multimorbilidad (izquierda) y comedicación (derecha) por grupo de edad en población con VIH en tratamiento antirretroviral.....	18
Figura 7. Clasificación de variables de acuerdo su nivel metodológico....	29
Figura 8. Diagrama acíclico dirigido (DAG).....	31
Figura 9. Prevalencia de consumo micronutricional de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral.....	33
Figura 10. Prevalencia de alteraciones bioquímicas y metabólicas en personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral.....	34

1. Introducción

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es considerado un problema de salud pública global. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), al 2020 se estimó que 79.3 millones de personas se habían infectado y 36.3 millones habían muerto por causas relacionadas con la infección desde 1980¹.

El tratamiento antirretroviral (TAR) es una estrategia altamente efectiva para el control de la enfermedad al evitar la infección de nuevas células, pero no es capaz de eliminar la infección del organismo. El TAR puede suprimir la replicación viral, restaurar la actividad inmunológica y reducir el riesgo de desarrollar Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)^{2,3}. Información disponible para el año 2020, estimó que 27.5 millones se encontraban bajo régimen farmacológico; es decir, el 71% de la población que actualmente vive con VIH. Este gran avance en el alcance del tratamiento ha permitido reducir en 64% el número de muertes desde el 2004¹.

Dada la efectividad del TAR, la expectativa de vida de las personas que viven con VIH (PCVIH) ha aumentado y al mismo tiempo, ha disminuido la tasa de mortalidad por enfermedades relacionadas con SIDA; por consiguiente la prevalencia de comorbilidades no asociadas a SIDA han incrementado significativamente, tales como: enfermedades cardiovasculares, óseas, renales, hepáticas, neoplasias, diabetes e hipertensión ^{1,4-6}.

Se ha propuesto que el estado nutricional de las PCVIH es uno de los posibles factores asociados a la susceptibilidad de desarrollar comorbilidades, progresión de la enfermedad y mortalidad⁷⁻¹³. Con el propósito de mejorar la calidad de vida de las PCVIH en TAR, se han sugerido diversas estrategias entre las que se encuentran intervenciones nutricionales.

Con respecto a la ingesta de algunos nutrientes por PCVIH, en el 2003, la OMS sugirió la necesidad de alcanzar ingestas óptimas de nutrientes en PCVIH; sin embargo, también ha alertado sobre la posibilidad de efectos adversos sobre la ingesta en exceso de algunos micronutrientes¹³⁻¹⁵.

El inadecuado estado de nutrición de los PCVIH es una condición frecuente derivada de diversos factores como son: inseguridad alimentaria, vómito, diarrea crónica, y/o interacción con algunos medicamentos; por lo que la biodisponibilidad de algunos micronutrientes se ve comprometida. Al conocer los efectos clínicos e inmunológicos de los micronutrientes y las consecuencias en estados de deficiencia, se evidencia la necesidad de la generación de nuevas líneas de investigación que permitan conocer si existe una relación entre la cantidad de consumo específica de algunos micronutrientes y el desarrollo de comorbilidades en PCVIH^{4,16,17}.

2. Marco teórico

2.1. Prevalencia de deficiencia micronutricional en población general y en PCHIV

Se estima que dos billones de personas tienen deficiencia de algún micronutriente en el mundo¹⁰. Dietas deficientes en frutas, verduras, ácidos grasos, semillas y nueces han sido fuertemente asociadas a enfermedades crónicas no transmisibles con alto impacto en la mortalidad (11 millones) y morbilidad (255 millones) a nivel mundial en el transcurso de 27 años¹⁸.

En la población mexicana adulta las encuestas Nacionales de Salud¹⁹ han reportado en sus análisis de consumo nutricional prevalencia de consumo subóptimo para vitamina D del 100%, vitamina A en segundo lugar con 60% y seguido por calcio (58%). En menor prevalencia de consumo subóptimo se encuentran folato (32%), tiamina (21%) y magnesio (23%). Sin embargo, otros nutrientes como: vitamina E, cobre (Cu) y ácidos grasos, de importancia para nuestro grupo de estudio por su actividad en diversos procesos biológicos no se encuentran reportados en dichos informes (figura 1). La evaluación de ingesta nutricional es de relevancia clínica debido a que ha sido considerada un factor de riesgo prevenible de enfermedades metabólicas¹⁸.

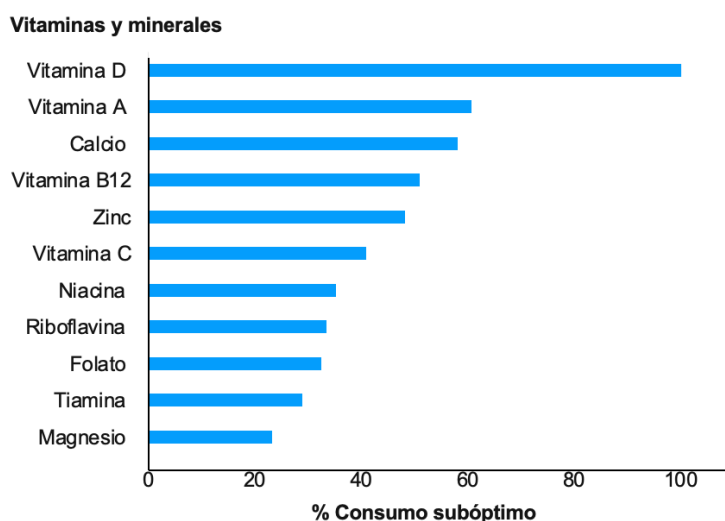


Figura 11. Prevalencia de consumo subóptimo en población mexicana adulta. Adaptado de Ramírez, 2020¹⁹.

A nivel mundial, se estima que entre el 30 y el 67% de PCVIH tienen deficiencia nutrimental de un micronutriente, mientras que del 36-56% presentan deficiencias de dos o más micronutrientes^{17,20}. La evaluación nutricia de las PCVIH es fundamental debido a que los requerimientos nutricionales y energéticos se ven modificados en esta población debido a eventos relacionados con la infección por VIH (estado de inflamación crónico e hiperactivación inmune), interacciones con medicamentos, factores sociales, socioeconómicos, culturales e incluso geográficos de modo que, en conjunto, generan un estado de vulnerabilidad alimenticia en PCVIH.

Existe limitada información sobre la dieta de PCVIH en población mexicana. Los datos publicados en un grupo de PCVIH mexicanos muestran una dieta hipercalórica, hipeproteica y alta en grasas comparada con población general²¹. Con ello, se enfatiza la importancia de explorar y evaluar la ingesta nutrimental y patrones de alimentación de PCVIH en población mexicana con el fin de conocer sus necesidades nutricionales.

Diversos autores han estudiado y reportado la deficiencia de micronutrientes en PCVIH, los datos presentados en la tabla 1 muestran diversidad en los resultados de prevalencia principalmente en vitamina A, E y zinc (Zn); sin embargo, con respecto a la prevalencia de deficiencia calcio (Ca), cobre (Cu), hierro (Fe), magnesio (Mg) y selenio (Se) son limitados los informes en la literatura. Adicionalmente con el descubrimiento de nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de VIH y técnicas para evaluación nutrimental, los resultados y conclusiones han sido controversiales e inconsistentes. Recientemente, en 2017 Thuppal y cols. evaluaron los patrones de alimentación de PCVIH en un subgrupo de población americana y concluyeron que la evaluación nutricia representa un área de oportunidad que podría mejorar la calidad de vida dicha población.

Tabla 1. Prevalencia de deficiencia nutrimental en personas que viven con VIH

Autor	Año	N	Vitaminas y minerales												
			A	B6	B12	C	D	E	Folato	Ca	Cu	Fe	Mg	Se	Zn
Bogden J	1990	30	12	17	3	27	-	12	3	27	3	-	30	-	30
Tang A	1997	312	29	-	-	-	-	27	-	-	-	-	-	-	-
Rupak S	2004	270	17	37	9	-	42	0	-	-	-	11	-	-	53
Jones C	2006	288	19	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	11	76
Arendt B	2008	65	14	18	12	39	-	91	46	-	-	-	68	-	43
Battistini	2011	30	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kaio D	2013	184	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Los datos representan el porcentaje de deficiencia

2.2. Evaluación de la ingesta nutrimental y del estado nutricional

Diversos estudios en epidemiología nutricional han empleado la evaluación y análisis de consumo de micro y macronutrientes como potencial factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades^{22,23}. La evaluación del estado de nutrición puede realizarse por la cuantificación de biomarcadores; sin embargo, existen limitaciones como: diversidad de muestras biológicas (sangre, uñas, cabello, orina, heces), absorción, distribución, biodisponibilidad, excreción del biomarcador en el organismo y, el material y equipo especializado requerido para su análisis.

Ante dichas limitaciones, actualmente existe una variedad de herramientas disponibles que permiten evaluar objetivamente la ingesta nutrimental tales como el recordatorio de 24 horas, el diario de alimentos y frecuencia de consumo de alimentos. Dichas herramientas han sido constantemente cuestionadas debido a que la ingesta nutrimental no es el reflejo neto en la biodisponibilidad y en actividad en diversos procesos biológicos y, los datos podrían estar sujetos a sesgo principalmente en aquellos autoreportados sin asistencia de algún profesional²⁴; si bien el cuestionamiento es válido, la estandarización de la aplicación de estos instrumentos minimiza los potenciales sesgos, de manera tal que la evaluación de la ingesta nutrimental ha sido empleada en diversos diseños de estudio en epidemiología nutricional, permitiendo establecer guías y políticas en salud a nivel nacional e internacional^{22,23,25,26}.

2.3. Factores que influyen en el estado nutricional de PCVIH

Las carencias, excesos y/o desequilibrios de ingesta calórica y de nutrientes en una persona puede deberse a aspectos psicosociales, alimenticios y clínicos²⁷. Un factor importante para considerar es la inseguridad alimentaria, que se refiere a la disponibilidad limitada o incierta de algunos alimentos nutricionalmente adecuados o la incapacidad de adquirirlos. De acuerdo con datos del Instituto Nacional de Salud Pública se estima al menos el 50% de la población mexicana tiene algún grado de inseguridad alimentaria (leve: 24.9%, moderada: 14.6% y severa: 10.5%)²⁸. Adicionalmente, un estudio realizado por la Universidad Autónoma de México con PCVIH mexicanos bajo atención médica gubernamental reportó el 60% con algún grado de inseguridad alimentaria²⁹.

Las alteraciones gastrointestinales son otro factor que influye en el estado nutricional de PCVIH ya que los episodios de diarrea son frecuentes en PCVIH⁴. El intestino contiene 40% de linfocitos CD4+ y al ser las principales células blancas en la infección por VIH, se estima el 60% de las células son depletadas durante las primeras semanas de la infección por VIH³⁰. Es por ello que la infección de VIH a nivel intestinal trae consigo daño en la integridad del epitelio, apoptosis de enterocitos, translocación de productos bacterianos, aumento del estado inflamatorio y malabsorción^{31,32}. Incluso se ha descrito pérdida de índice de masa corporal y circunferencia de brazo por eventos diarreicos³¹.

La malabsorción provoca una disminución del apetito, sequedad de boca, disminución de la secreción de ácido gástrico, disminución de la tasa de vaciado gástrico y enlentecimiento del tránsito intestinal. La malabsorción es un problema que se presenta en 25-90% de las PCVIH y se ha descrito que la frecuencia de dicha alteración intestinal aumenta a medida que avanza la enfermedad. La malabsorción de grasas perjudica su absorción de la dieta y utilización, comprometiendo su aporte calórico. Adicionalmente, provoca síntomas abdominales como diarrea que reducen aún más la ingesta de alimentos y puede estar asociado con deficiencias de micronutrientes por la pérdida de vitaminas

liposolubles. Las deficiencias de micronutrientes contribuyen al deterioro de la inmunidad, la rápida progresión de la enfermedad y el aumento de la mortalidad^{31,33}.

Otro factor de relevancia es la cantidad de nutrientes ingeridos, la cual puede ser evaluada mediante un instrumento de evaluación dietética y comparada con las recomendaciones establecidas para cada uno de los nutrientes. El Requerimiento Promedio Estimado (RPE) es utilizado como referencia para determinar el consumo óptimo (CO), que se encuentra en el rango de acuerdo al RPE, un consumo subóptimo (CS) cuando la ingesta está por debajo límite inferior de la recomendación óptima, y un consumo en exceso cuando la ingesta de un nutriente supera el límite superior de la recomendación³⁴.

2.4. Micronutrientes

Diversos estudios se han centrado en conocer y evaluar el efecto de micronutrientes en procesos bioquímicos y metabólicos. Actualmente la recomendación nutrimental por la OMS para PCVIH¹⁵ es el aumento en la ingesta de energía del 10-30%; sin embargo, recomendaciones específicas sobre la ingesta de proteínas, grasas y micronutrientes no han sido establecidas por falta de evidencia científica.

En los próximos párrafos serán discutidas las características de micronutrientes que resultan de importancia para esta investigación por su relevancia clínica, disponibilidad de información en otros estudios y su relación con el metabolismo de lípidos, carbohidratos, óseo y su efecto en el sistema inmunológico.

2.4.1. Magnesio

La fuente de magnesio (Mg) puede ser de origen animal o vegetal encontrándose disponible en una gran variedad de alimentos como leguminosas, cereales, verduras, frutas, carnes, leche y huevo. El RPE para Mg es de 320 mg/día^{34,35}, la absorción del Mg va del 30 al 45% de la cantidad total ingerida y ocurre a nivel

intestinal en yeyuno e íleon³⁴. Se han descrito dos actividades principales del magnesio: estructural y enzimática. La función estructural del magnesio radica en su papel para la formación de hueso como cristales de hidroxipatita. Del 20-26% del Mg en el organismo tiene participación en actividades enzimáticas y en músculo, el resto de Mg se encuentra en medio extracelular y tejidos blandos.

Las principales actividades enzimáticas del Mg se deben a su alta afinidad por grupos fosfato complejos de ATP-Mg y GTP-Mg, permitiéndole servir como sustrato para una gran cantidad de procesos enzimáticos o generando cambios conformacionales de las mismas al aumentar su actividad catalítica. El Mg participa en la actividad enzimática en procesos de replicación y transcripción del DNA, tales como DNA y RNA polimerasas, topoisomerasas y exonucleasas.^{34,36}

En cuanto a la deficiencia de este mineral, Rude y colaboradores³⁶ han propuesto un aumento del estrés oxidativo y radicales libres que inducen resorción ósea ante la deficiencia de Mg en el organismo. Adicionalmente, diversos estudios han relacionado la hipomagnesemia con el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y el desarrollo de diabetes e hipertensión³⁷⁻⁴¹. Con respecto a la actividad inmunológica, los niveles óptimos de Mg están asociados con la regulación y proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+, mientras que su deficiencia se ve reflejada en el incremento de citocinas inflamatorias (IL-1 β y TNF- α) y proteína C reactiva^{36,42}.

2.4.1.1. Magnesio y su efecto clínico-inmunológico en PCVIH

Se han descrito deficiencias de Mg en 30-68% de la población PCVIH en tratamiento^{43,44}; sin embargo, dicha deficiencia no se ha relacionado con la progresión de la enfermedad o el desarrollo de comorbilidades por los escasos estudios en los cuales el Mg fue utilizado como suplemento aislado; sin embargo, estudios experimentales en modelo animal han demostrado que la suplementación

con Mg en roedores VIH positivos bajo esquema de TAR tiene resultados favorecedores en la disminución de TNF- α , colesterol total y triglicéridos⁴⁵.

2.4.2. Cobre

El RPE para cobre (Cu) es de 700 $\mu\text{g}/\text{día}$ ⁴⁶ y entre los alimentos con mayor aporte podemos enlistar: ostras, moluscos, nueces, cereales, leguminosas, pescado, frutas, verduras, y carne. Su absorción puede verse comprometida por ingestas altas en zinc y hierro³⁴. El Cu tiene una participación importante en el metabolismo óseo, pues dos tercios se encuentran almacenados en los músculos y esqueleto³⁴. También se ha sugerido su participación como cofactor enzimático para la lisil oxidasa dependiente de Cu, la cual se requiere para la formación de derivados de lisina que finalmente formarán parte del colágeno y de la elastina. Así mismo, se ha descrito la participación del Cu como cofactor del superóxido dismutasa, eliminando radicales libres que se generan por el aumento de estrés oxidativo⁴⁸.

La deficiencia de Cu se relaciona con la susceptibilidad a infecciones por su participación en la inhibición de la replicación viral así como en la degradación de RNAm y proteínas virales^{47,48}. Se ha establecido que una dieta deficiente de Cu puede causar anomalías óseas, retardo en el crecimiento óseo y osteoporosis^{49,50}.

2.4.2.1. Cobre y su efecto clínico-inmunológico en PCVIH

En población PCVIH, se ha descrito baja prevalencia de deficiencia (3%⁴³) DE Cu, comparado con otros micronutrientes. Particularmente se ha observado un aumento de los niveles séricos conforme progresa el SIDA en los individuos^{7,67,70}. Sin embargo, en PCVIH con alteraciones del metabolismo óseo no se han establecido relaciones con consumo subóptimo de Cu. La suplementación con otros micronutrientes y vitaminas en conjunto han orientado a resultados favorecedores para marcadores bioquímicos tales como: glucosa, insulina y colesterol⁵¹.

2.4.3. Vitamina A

Los compuestos con actividad biológica de vitamina A están representados por retinoides (retinol, ácido retinoico y retinaldehído) y carotenoides (β -carotenos)⁵². El CS de vitamina A se establece con RPE 625 RAE/día y puede deberse en general a la falta de consumo de frutas y verduras^{34,46}. El hígado controla su almacenamiento y movilización, el cual puede tener tres procesos: almacenado en hígado, bioconvertido en ácido retinoico (forma activa) o excretado. La vitamina A participa en diversos procesos metabólicos; hematopoyesis, desarrollo óseo, diferenciación celular, mantenimiento de la integridad de epitelios, inmunocompetencia y protección ante el aumento del estrés oxidativo^{34,52-57}.

La importancia de una dieta balanceada radica en que se requieren cantidades adecuadas de grasas para formar micelas y proporcionar un vehículo lipídico para la absorción y el transporte de la vitamina A^{34,52}. Asimismo, la suplementación con hierro puede afectar la distribución de vitamina A y la deficiencia de zinc altera su metabolismo (bioconversión y movilización)⁵⁸. Deficiencia de vitamina A se ha asociado con la disminución en la actividad inmunológica y con ello: disfunción de tejidos linfoides, supresión en la producción de anticuerpos y reducción en la movilización de macrófagos^{34,52,55,59}.

2.4.3.1. Vitamina A y su efecto clínico-inmunológico en PCVIH

El estudio de las vitaminas y su participación en la progresión de la enfermedad de VIH ha sido analizado desde 1990⁴³. Desde entonces se analizaba la deficiencia de micronutrientes con resultados consistentes a pesar de estudiar diferentes estadios de la enfermedad, regímenes de TAR y poblaciones^{17,59}. En PCVIH en tratamiento, se ha reportado una deficiencia desde 10-29%^{11,17,20,32,43} de vitamina A y se ha sugerido que ingestas por debajo de la ingesta diaria recomendada (IDR) o superior, puede comprometer la sobrevivencia y el control virológico en pacientes con VIH^{59,62}.

2.4.4. Vitamina E

Se han identificado ocho formas activas de vitamina E, que se clasifican en dos grupos: tocoferoles (α , β , γ , δ) y tocotrienoles (α , β , γ , δ). Únicamente el α -tocoferol se encuentra presente en torrente sanguíneo y el resto tienen actividades relativamente bajas. La principal fuente de vitamina E son aceites extraídos de cereales, por ejemplo: aceites de germen trigo, girasol y cárcamo; sin embargo, fuentes de origen animal (carne, leche y huevo) tienen un aporte significativo. El RPE de vitamina E es de 12 mg/día⁶⁰, su absorción es a nivel intestinal y depende de la ingesta de grasa en la dieta^{34,52}.

Las funciones principales de la vitamina E son su actividad antioxidante al evitar la peroxidación de fosfolípidos de las membranas celulares, subcelulares y lipoproteínas. Se ha descrito que la vitamina E participa en la prevención de enfermedades cardiovasculares y cáncer al neutralizar radicales libres, prevenir la oxidación de ácidos grasos y modular la respuesta inmune (aumenta la cantidad de células T y NK) y la eritropoyesis^{11,34,42,52}. La homeostasis de la vitamina E podría verse alterada ante la ingesta alta en selenio y hierro⁵⁸. Signos y síntomas asociados a la deficiencia de vitamina E han sido descritos en baja frecuencia y las principales manifestaciones son alteraciones neuronales, la deficiencia de vitamina E se debe a enfermedades congénitas y síndromes de malabsorción a nivel intestinal^{52,61}.

2.4.4.1. Vitamina E y su efecto clínico-inmunológico en PCVIH

Con respecto a la vitamina E, se han descrito deficiencias del 12-91%^{11,17,32,43,44} en PCVIH, la cual al ser suplementada, puede incrementar hasta 2.4 veces la cantidad de linfocitos y disminuir 1.8 veces su apoptosis⁶³. Así mismo, la suplementación con vitamina A y E en conjunto han mostrado reducción en la modificación de pares de bases a nivel DNA en células T CD4+, aumento en los niveles de catalasa, superóxido dismutasa y la reducción de oxidación lipídica⁵⁷.

2.4.5. Ácidos grasos

Los ácidos grasos poliinsaturados incluyen al ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido docosahexaenoico (DHA) y al ácido linoleico (ALA) que pertenecen al grupo de omega-3 (AG-O3)⁴². La principal fuente son pescados y mariscos y se tiene establecida una ingesta adecuada (IA) de 1.6 g/día. Los AG-O3 son considerados necesarios para diversos procesos en el organismo entre los que destacan la homeostasis, estructura celular y como fuente de energía de reserva.

Otro de los aspectos importantes es su papel en la modulación inmunológica. Se ha descrito ampliamente su restaurador de células epiteliales y tiene un papel en la morfología de epitelios intestinales disminuyendo la permeabilidad a moléculas dañinas y patógenos. Adicionalmente participa en la regulación, proliferación y diferenciación de macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, linfocitos T y B.

Los ácidos grasos también se han relacionado con la expresión, síntesis y supresión de diversos receptores celulares y citocinas, disminuyendo el estrés oxidativo, inhibición de la apoptosis y sensibilidad a hormonas como la insulina^{64,65}. Sin embargo, el consumo en exceso de ácidos grasos crea un ambiente susceptible a oxidación mediada por especies reactivas de oxígeno en la superficie celular, aumentando niveles de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y apoptosis^{42,66}. Se han reportado hallazgos controversiales respecto al efecto de ácidos grasos polinsaturados sobre la reducción de eventos cardiovasculares, a excepción de la restauración de los niveles de triglicéridos para los cuales se tiene evidencia consistente en cuanto a su efecto clínico^{64,65,67}.

2.4.5.1. Ácidos grasos y su efecto clínico-inmunológico en PCVIH

Diversos estudios han empleado el uso ácidos grasos ^{21,51,65,67-70} en PCVIH con TAR con el propósito de mejorar los niveles bioquímicos de triglicéridos (reducción del 36-46%^{65,69}) en y con ello, disminuir el riesgo de comorbilidades asociadas a esta alteración metabólica⁶. Derivado de su suplementación, se han obtenido

algunos otros beneficios clínicos como son la restauración de niveles de glutatión total en sangre⁶⁸, reducción de hasta el 33% del colesterol total así como reducción los niveles de proteína C reactiva (PCR)⁶⁹ y un aumento de hasta el 17% en HDL-C^{65,67}.

2.5. Comorbilidades en PCVIH en tratamiento antirretroviral

Dado al incremento en la disponibilidad de TAR en todo el mundo¹ y a la implementación de diversos programas de control de la infección y transmisión, se prevé un aumento en la edad promedio de las personas que viven con VIH en TAR en tratamiento (figura 2). Con este incremento en la edad, se eleva el riesgo de la coexistencia del VIH con comorbilidades que comúnmente están asociadas y al aumento de la edad y envejecimiento

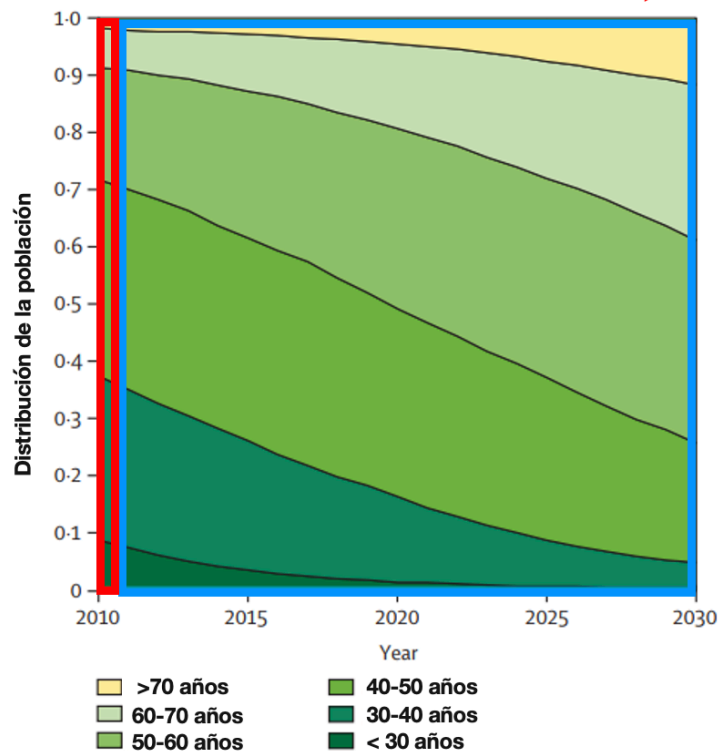


Figura 12. Proyección de edad en población con VIH en tratamiento antirretroviral. El recuadro rojo es el momento en el cual se realizó la proyección, el recuadro azul corresponde a la proyección hasta el 2030. Adaptado y editado de Smit, 2015.

El desarrollo de SIDA como desenlace de la infección de VIH actualmente es prevenible^{2,71}. Los tratamientos existentes difieren en su farmacodinamia y son utilizados en diferentes regímenes^{2,71,72}; la baja adherencia al tratamiento e interrupciones del mismo puede traer consigo fármaco-resistencia⁷¹. Se estima que el 60% de personas que inician tratamiento presentan algún efecto adverso en los primeros meses de tratamiento⁷¹, principalmente cutáneos (hipersensibilidad) las cuales se resuelven en un 50% de manera espontánea y trastornos gastrointestinales tales como episodios de diarrea mensual en un 40% o crónica en 25%^{3,4}.

2.5.1. Factores que contribuyen al desarrollo de comorbilidades en PCVIH en tratamiento

Si bien, el desarrollo de comorbilidades es multifactorial entre los que podemos incluir: estilo de vida, alimentación y nivel socioeconómico, en PCVIH en tratamiento debemos considerar potenciales factores adicionales tales como la replicación viral residual, inflamación crónica y activación inmunológica persistente⁴. En la figura 3 se representan los cambios inmunológicos durante el establecimiento de la infección por VIH antes y después del tratamiento. Se observa una disminución de la actividad inmunológica posterior al antirretroviral en el transcurso de los años; sin embargo, marcadores inmunológicos continúan con niveles incrementados al ser comparados con población libre de la enfermedad (línea punteada, figura 3B)⁷³.

El tejido adiposo, es reservorio del VIH al albergar células madre mesénquimales (osteoblastos) y células del sistema inmune (macrófagos, T-CD4+ y T-CD8+), por lo que su alteración puede comprometer diversas vías metabólicas^{3,72} y contribuir con el desarrollo de comorbilidades. Esto es importante ya que es un tejido que corresponde a un 20-30% del total del peso en personas sin obesidad y hasta un 50% en personas con obesidad. A pesar de que los mecanismos por los cuales se afecta directamente el tejido adiposo son desconocidos y algunas vías continúan en estudio, se sabe que, durante la pérdida de tejido adiposo se ha reportado incremento de citocinas inflamatorias (IL-6, IL-8 , IL-12 y TNF α), aumento de

especies reactivas de oxígeno, fibrosis celular y apoptosis de adipocitos; afectando directamente el metabolismo de lípidos, ácidos grasos y glucosa^{4,65,72,74}.

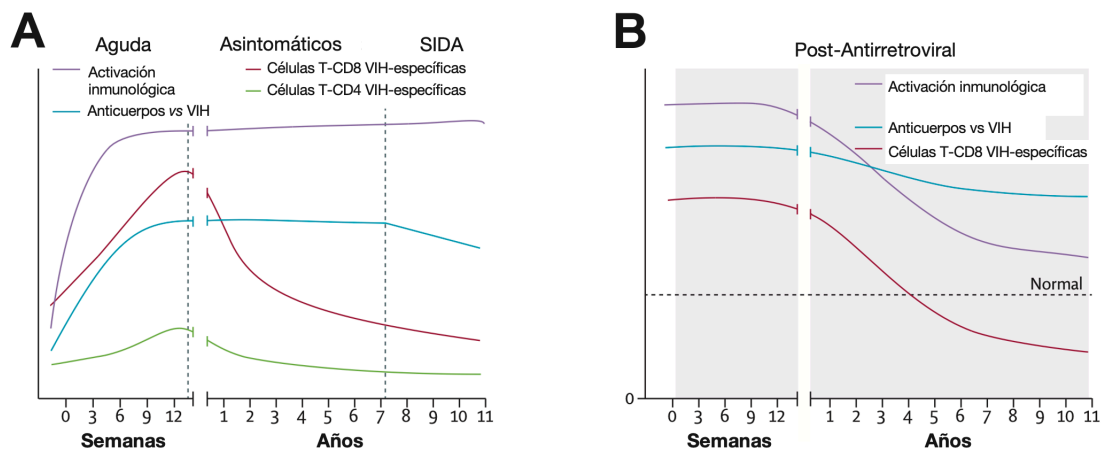


Figura 13. Cambios inmunológicos durante el establecimiento de la infección por VIH (A) y posterior al tratamiento antirretroviral (B). Activación inmunológica: LPS, sCD14 y activación de células T. Anticuerpo no-neutralizantes vs VIH. Adaptado y editado de Maartens, 2014.

2.5.2. Prevalencia de comorbilidades en PCVIH en tratamiento antirretroviral

El aumento en la esperanza de vida de PCVIH en tratamiento ha propiciado el desarrollo de comorbilidades de manera anticipada con respecto a la población general. Lo anterior, ha requerido el estudio y desarrollo de estrategias enfocadas a disminuir desenlaces clínicos que comprometan la calidad de vida y sobrevivencia de PCVIH.

Diversos estudios se han centrado en describir la prevalencia de las enfermedades y comorbilidades de PCVIH; sin embargo, la atribución de dichas enfermedades a la mortalidad no ha sido establecida debido a que algunas son enfermedades asociadas al envejecimiento (diabetes, hipertensión, dislipidemia, colesterolemia) y no sería posible diferenciar entre aquellas que se establecieron por aumento en la edad o, por la infección con VIH e inflamación crónica durante todo el tiempo de vida de la persona; en la figura 4 podemos observar mayor prevalencia de comorbilidades en PCVIH con conforme la edad se incrementa^{6,75-77}.

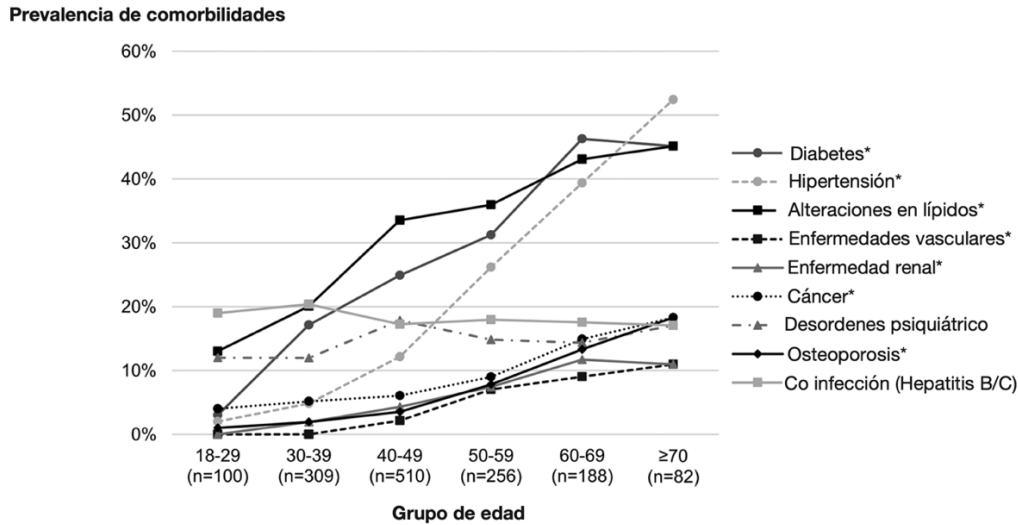


Figura 14. Prevalencia de comorbilidades por grupo de edad en población con VIH en tratamiento antirretroviral. * $p < 0.001$, Adaptado y editado de Ruzicka, 2018.

Se ha descrito cáncer (7%), enfermedad renal (14%), osteopenia (67%) desordenes neuropsiquiátricos, hematológicos, lipodistrofias y lipohipertrofias (13 - 70%). Adicionalmente, destacamos la prevalencia de alteraciones metabólicas tales como: diabetes (6 - 48%), hipertensión (21.2 - 23%), hipercolesterolemia (24%) y dislipidemia (23 - 74%) debido a que son antecedentes para el desarrollo de otras enfermedades, por su impacto en la calidad de vida de las PCVIH y por su incremento significativo en la incidencia a diez años (figura 5) ^{3-6,44,71,74,77-80}.

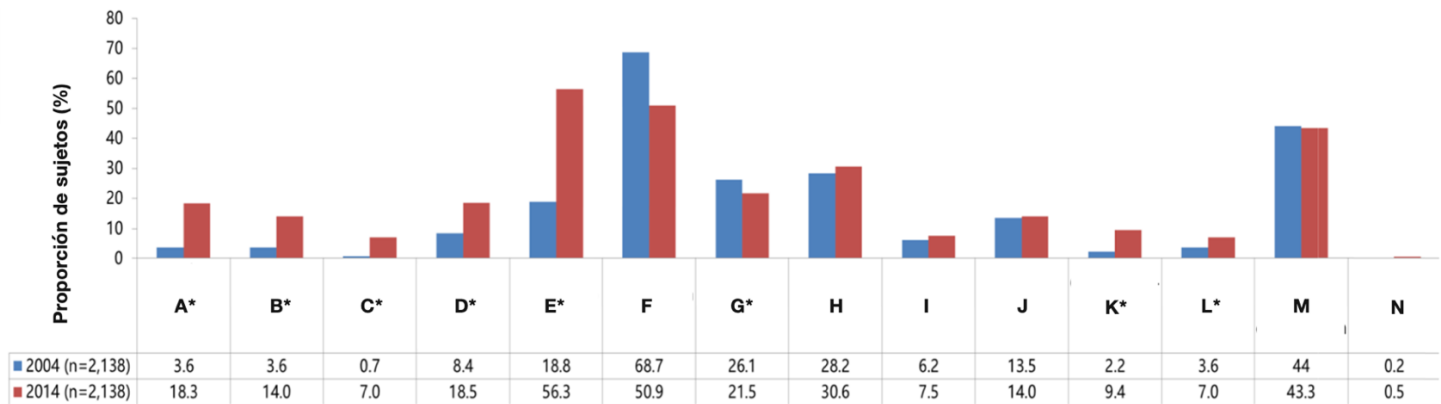


Figura 15. Comorbilidades en población con VIH en tratamiento antirretroviral, diez años de seguimiento. A: enfermedad renal; B: eventos cardiovasculares; C: fracturas; D: diabetes; E: hipertensión; F: dislipidemia; G: alteración en colesterol-LDL; H: infección virus hepatitis C; I: infección virus hepatitis B; J: depresión; K: cáncer no relacionado a SIDA; L: obesidad; M: consumo de tabaco; N: uso drogas inyectables. * $p < 0.001$ para comparación entre años. Adaptado y editado de Bonnet, 2020.

2.5.2.1. Multimorbilidad

La coexistencia de dos o más condiciones de salud en PCVIH ha sido descrita previamente^{6,77}, una de las principales intenciones de prevenir el desarrollo de alteraciones metabólicas en PCVIH se debe a que los tratamientos antirretrovirales se encuentran contraindicados con fármacos para la atención de las comorbilidades; con ello, el desarrollo y tratamiento médico se convierte en un desafío ante la necesidad de buscar estrategias de tratamiento antirretroviral y su comedición para la atención de las diferentes enfermedades incidentes.

Al igual que fue descrito en párrafos anteriores, la edad es un factor importante para el desarrollo de multimorbididades, en la figura 6 observamos que a medida que la edad aumenta la coexistencia de dos o más comorbilidades también se ve incrementada. Proyecciones para el 2030 estiman que al menos el 84% de la PCVIH habrán desarrollado multimorbilidad y el 27% de la población podría tener al menos tres comorbilidades, comparado con el 19 % de personas en personas no infectadas; adicionalmente, el 56% requerirá de comedición^{6,81}. Ante la problemática antes descrita, podemos agregar las implicaciones económicas, humanas y farmacológicas en los diversos sistemas de salud para hacer frente al aumento en la demanda de atención médica.

Si bien la infección por VIH no puede ser eliminada y la cadena de eventos bioquímicos será continua por el resto de la vida del sujeto (inflamación crónica y replicación residual), se requieren estrategias para prevenir la incidencia enfermedades en PCVIH principalmente de aquellas que anteceden a otras patologías como son: diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y dislipidemia; las cuales, se ha establecido que son enfermedades prevenibles y se encuentran altamente asociadas al tipo, cantidad y calidad de la dieta¹⁸.

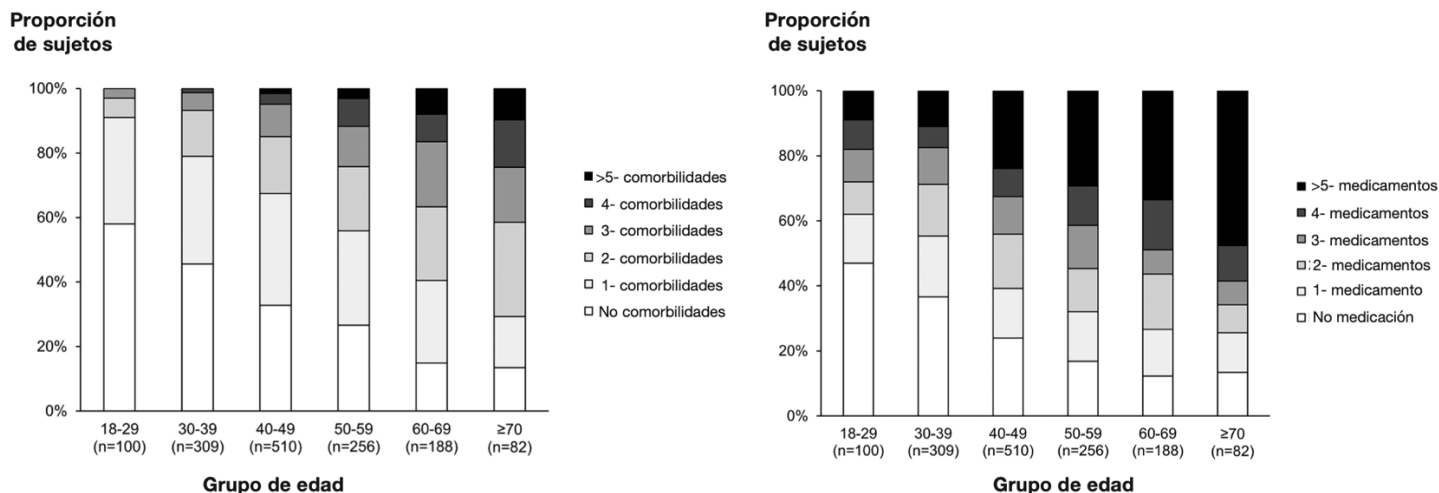


Figura 16. Multimorbilidad (izquierda) y comedificación (derecha) por grupo de edad en población con VIH en tratamiento antirretroviral. Adaptado y editado de Ruzicka, 2018.

2.6. Nutrición y comorbilidades en PCVIH

El consumo subóptimo de nutrientes y su efecto en el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, así como su impacto en la mortalidad y morbilidad ha sido descrito en gran parte del mundo; sin embargo, estos análisis se han realizado por grupos de alimentos y en población general¹⁸. Análisis que surgieron a partir de Encuestas Nacionales de Salud en México reportaron bajo consumo de vegetales, frutas, nueces y pescado⁸², lo que conlleva directamente a un CS de micronutrientes presentes en estos grupos de alimentos y que debido a su participación en diversos procesos bioquímicos e inmunológicos su bajo consumo podría ser uno de los posibles factores para el desarrollo de comorbilidades.

Al ser considerada la infección por VIH una enfermedad crónica, cuyo tratamiento aumenta la expectativa de vida de las PCVIH de forma significativa lo que trae consigo aumento en la multimorbilidad (figura 6), se ha sugerido la evaluación del estado de nutrición de las PCVIH en tratamiento con el propósito de crear estrategias que permitan brindar apoyo terapéutico para reducir la incidencia de alteraciones metabólicas y el desarrollo de comorbilidades.

En la tabla 2 se presentan cronológicamente los resultados de estudios que han llevado a cabo la evaluación del estado de nutrición y su asociación con algunos desenlaces clínicos. Sin embargo, los resultados en su mayoría son controversiales por la diversidad en la población estudiada (país de origen, edad, género y tamaño de muestra), método de cuantificación nutrimental (químico, frecuencia de alimentos, diario de alimentos y/o recordatorio de 24 horas), diseño de estudio (transversales, cohortes y ensayos clínicos) y desenlaces clínicos evaluados.

Algunos autores han propuesto la suplementación con macro y micronutrientes^{21,51,57,65,67-69} o dietas individualizadas⁸³ para evaluar posibles efectos benéficos a nivel bioquímico (lípidos y glucosa), inmunológico (Linfocitos T CD4+, CD8+, citocinas inflamatorias) o antropométrico (IMC).

1 **Tabla 2. Antecedentes nutricios y su asociación con marcadores inmunológicos, bioquímicos y desenlaces clínicos de**
 2 **personas que viven con VIH.**

Autor	Año	País	N	Población	Análisis miNUT	Diseño de estudio	Micronutriente					Marcadores inmunológicos					Marcadores oxidación	Marcadores bioquímicos					Desenlaces clínicos							
							Ac.G O-3	A	E	Cu	Mg	LCT	APO	CD4	CD8	PCR		IL-6	IL-8	TNF α	POL	GLU	INS	CHOL	HDL-C	LDL-C	TRIG	PA	IMC	DISLP
Bogden J	1990	USA	30	H y M	📊	TR		⚠️↓	⚠️↓	⚠️↓																				
Tang A	1993	USA	281	H	📊	CO		⚠️↓	⬆️	⚠️↓			⚠️	⚠️																
Allavena C	1995	ITA	80	H y M	📊	CO							⚠️																	
Tang A	1997	USA	312	H	📊	CO		⚠️↓	⚠️↓				⚠️																	
Moreno T	1998	ESP	226	H	📊	TR																						⚠️		
Jaruga	2001	CRO	55	H y M	📊	EC		⬆️	⬆️*									⬆️												
De Souza	2005	BRA	29	H y M	📊	EC			*		⬆️	⬆️	⚠️	⚠️																
Jones C	2006	USA	288	H y M	📊	TR		⚠️	⬆️				⚠️																	
Kaiser J	2006	USA	40	H y M	ND	EC	*	*	*	*	*		⬆️					⚠️	⚠️	⚠️										
Jariwalla R	2008	USA	33	H y M	📊	EC	*				⬆️																	⚠️		
Arendt B	2008	CAN	65	H	📊	TR				⚠️↓	⚠️↓																	⚠️		
Woods M	2009	USA	54	H y M	📊	EC	⬆️*												⚠️	⚠️	⬆️	⬆️	⬆️							
Battistini	2011	BRA	30	N	📊	TR												⚠️	⚠️									⚠️		
Kaio D	2013	BRA	184	H y M	📊	TR		⚠️					⚠️																	
Sharma A	2015	USA	1428	M	NA	CO																							⬆️	
Amador L	2016	ITA	60	H y M	📊	EC	⬆️*						⚠️	⚠️				⚠️										⬆️		
Domingo P	2018	ESP	39	H y M	📊	EC	⬆️*						⬆️	⚠️	⚠️	⚠️		⚠️		⚠️	⚠️	⚠️					⬆️			
ElZohary L	2019	USA	NA	NA	NA	EC				*										⬆️	⬆️	⬆️					⬆️			
Fogacci F	2020	ITA	578	H y M	📊	ME	⬆️*																					⬆️		
Aparecida E	2020	BRA	88	H y M	📊	EC																⬆️	⬆️	⬆️	⬆️	⬆️	⬆️	⬆️	⬆️	⬆️

5
 4
 H: Hombres; M: Mujeres; N: Niños; NA: No aplica; miNUT: Micronutrientes; 📊: Químico; 📊: Frecuencia de alimentos; Ac.G: Ácidos grasos; LCT: Linfocitos; APO: Apoptosis; POL: Peroxidación lipídica; GLU: Glucosa; INS: Insulina; TRIG: Triglicéridos; PA: Presión arterial; DISLP: Dislipidemia; DMO: Densidad mineral ósea; DIA: Diabetes; TR: Transversal; CO: Cohorte; EC: Ensayo clínico; ME: Metanálisis; EV: Evaluado; ⚠️: No relacionados con desenlaces, controversiales y/o no concluyentes; ↓: Decremento; ↑: Incremento; ⬆️: Efecto clínico negativo; ⬆️: Efecto clínico positivo; *: Suplemento

3. Algoritmos de búsqueda

La elaboración del marco teórico y antecedentes se basó en una búsqueda no sistemática de literatura en bases de datos de: PubMed, Cochrane Library, Web of Science y repositorios institucionales de: Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto Politécnico Nacional (IPN), Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y Escuela de Dietética y Nutrición del ISSSTE (EDN-ISSSTE). Se incluyeron trabajos que tuvieran análisis nutrimentales, dietéticos, intervenciones nutricias y/o comorbilidades relacionadas con el estado nutricio en PCVIH y PCVIH en tratamiento.

Se incluyeron palabras clave y uso de operadores booleanos de acuerdo con la fuente: *hiv* OR *hiv-infected* OR *vih*; *nutritional status* AND *nutritional interventions* AND *nutrición*; *micronutrients* AND *metabolic diseases* OR *bone disease* AND *hiv*; *magnesium* OR *copper* OR *retinol* OR *vitamin a* OR *tocopherol* OR *vitamin E* OR *fatty acid* AND *hiv* AND *dietary supplement* OR *supplementation*; términos MeSH fueron considerados para PubMed.

Se incluyeron estudios transversales, cohortes, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metánlisis y experimentales de ciencia básica publicados en español e inglés desde 1990 a mayo de 2022.

4. Planteamiento del problema

Se estima que actualmente 38 millones de personas viven con VIH, de las cuales, el 73% se encuentra bajo tratamiento antirretroviral (TAR). Dicha intervención farmacológica y el consumo subóptimo (CS) de micronutrientes son algunos de los factores asociados al desarrollo de alteraciones metabólicas e inmunológicas. Se estima que para el 2030 el 84% de las personas que viven con VIH en TAR presentará al menos una comorbilidad y al menos el 56% requerirá comedicación.

Adicionalmente, PCVIH en TAR son vulnerables nutricionalmente a causa de diversos factores entre los que se encuentra el CS. Para diversos micronutrientes no ha sido descrito el estado de deficiencia en PCVIH en TAR. Se han propuesto en diversas líneas de investigación la importancia de evaluar nutricionalmente a dichos sujetos por su relación con la progresión de la enfermedad, el estado inflamatorio y alteraciones metabólicas en individuos.

5. Justificación

La infección por VIH es considerada una enfermedad crónica tratable la cual no es posible curar. Las alternativas farmacológicas actuales han mejorado considerablemente la expectativa de vida de los individuos infectados. Sin embargo, se ha observado un aumento en la prevalencia de diversas comorbilidades no asociadas a SIDA tales como hipertensión, síndrome metabólico y osteoporosis, las cuales podrían comprometer el estado de salud y reducir la calidad vida. Algunos micronutrientes han mostrado tener funciones antioxidantes e inmunomoduladoras, por lo que el consumo subóptimo (CS) de estos puede estar asociado en el desarrollo de comorbilidades en personas con VIH bajo tratamiento antirretroviral a largo plazo.

Ningún estudio hasta este momento se ha centrado en analizar si el CS de micronutrientes se asocia con la presencia de alteraciones metabólicas en PCVIH en TAR. Se requieren estudios que analicen alternativas para reducir el riesgo de desarrollar comorbilidades. Los niveles de consumo de los principales micronutrientes requieren ser evaluados para posteriormente asociar el posible CS con alteraciones metabólicas y/o inmunológicas. Dichos análisis permitirán proponer posibles intervenciones nutricionales enfocadas a disminuir la prevalencia de comorbilidades en PCVIH.

6. Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia del consumo subóptimo de micronutrientes y su asociación con la presencia de alteraciones metabólicas y marcadores inmunológicos en individuos infectados con VIH bajo tratamiento antirretroviral y control virológico?

7. Objetivos

General

Determinar la prevalencia del consumo subóptimo de micronutrientes y evaluar su asociación con la presencia de alteraciones metabólicas y marcadores inmunológicos en individuos infectados con VIH bajo tratamiento antirretroviral y control virológico.

Particulares

1. Determinar la frecuencia de consumo subóptimo de micronutrientes de interés: magnesio, cobre, ácidos grasos, vitamina A y E; mediante el análisis de recordatorio de alimentos de tres días.
2. Describir las alteraciones metabólicas con base en determinaciones bioquímicas y antropométricas en un análisis basal de una población en estudio.
3. Asociar el consumo subóptimo de micronutrientes con alteraciones metabólicas (hipertrigliceridemia, dislipidemia, prediabetes, hipertensión, obesidad) y marcadores inmunológicos (activación e inflamación).

8. Hipótesis

El consumo subóptimo de micronutrientes está asociado con el riesgo de presentar alteraciones metabólicas (hipertrigliceridemia, dislipidemia, prediabetes, hipertensión y/o obesidad) y marcadores inmunológicos (activación e inflamación) en individuos infectados con VIH bajo tratamiento antirretroviral y control virológico.

9. Metodología

9.1. Diseño del estudio

El presente trabajo corresponde a un estudio transversal analítico; aprobado por comités de ética, investigación y bioseguridad del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) con clave C21-16.

9.2. Población de estudio

La población de estudio está constituida por 71 hombres que viven con virus de inmunodeficiencia humana bajo tratamiento antirretroviral (TAR). El estudio se realizó en el Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI). Todos los participantes firmaron carta de consentimiento para su participación previa explicación de las implicaciones clínicas y éticas de su participación en el estudio.

9.2.1. Criterios de inclusión

- a) Hombres mayores de 18 años
- b) Carga viral indetectable para VIH durante los últimos dos años
- c) Conteo de células CD4+ mayor o igual a 200 cel/mm³
- d) Sin enfermedades oportunistas activas
- e) Sin enfermedades metabólicas previamente diagnosticadas

9.2.2. Criterios de exclusión

- a) Consumo de suplementos o multivitamínicos en los últimos seis meses
- b) Consumo de medicamentos hipoglucemiantes y/o hipolipemiantes al momento del reclutamiento

9.2.3. Criterios de eliminación

- a) Diarios de alimentos incompletos/faltantes
- b) Análisis bioquímicos y/o inmunológicos incompletos/faltantes

9.3. Evaluaciones

9.3.1. Ingesta dietética de micronutrientes

Los participantes fueron evaluados por nutriólogos certificados quienes realizaron un recordatorio de alimentos de tres días (un día entre sábado o domingo, y dos días de lunes a viernes). Dicho registro consideró alimentos y bebidas en cinco tiempos durante el transcurso del día: desayuno, comida, cena y colaciones entre alimentos; a todos los participantes se les solicitó no modificar sus hábitos alimenticios durante el periodo de evaluación.

El levantamiento del recordatorio se realizó mediante entrevistas cara a cara por nutriólogos capacitados, las porciones fueron cuantificadas con medidas estándar (cucharas, platos, tazas y vasos) y con apoyo de modelos de alimentos. Se recolectaron datos sobre la cantidad de alimentos consumidos, marca de los alimentos procesados, uso de condimentos, grasas añadidas, recetas y métodos de preparación (asado, al vapor, empanizado o frito).

El análisis de los recordatorios se realizó con el programa informático Food Processor Plus (Esha Research, Salem, OR, EE. UU.). El contenido nutricional de comida típica mexicana se adicionó a la base de datos original usando datos de la Tabla de Composición de Alimentos Mexicanos. Los registros de alimentos se ingresaron en el software y se determinó la ingesta diaria promedio de energía (Kcal), magnesio (mg), cobre (mg), vitamina A (μg), vitamina E (mg) y ácidos grasos (g). Se define como consumo subóptimo a la ingesta inferior y, como consumo óptimo a la ingesta superior para el Requerimiento Promedio Estimado (RPE): magnesio 330 mg³⁵, cobre 0.70 mg, vitamina A 625 μg /RAE⁴⁶, vitamina E 12 mg⁶⁰ e ingesta adecuada (AI) de ácidos grasos-O3 1.6g⁸⁴.

9.3.2. Características clínicas y demográficas

Historial médico, años transcurridos desde el diagnóstico de VIH, años en tratamiento de VIH, trastornos gastrointestinales y estilo de vida (consumo de alcohol, tabaco y drogas) se recopiló mediante entrevista en consulta médica. Los participantes informaron el tiempo dedicado a actividades físicas durante una semana típica.

9.3.3. Evaluaciones clínicas

9.3.3.1. Análisis bioquímicos

Se extrajeron muestras de sangre en ayunas de la vena antecubital para su análisis en el Laboratorio Clínico del INER. Se determinó la concentración plasmática de HDL-colesterol (HDL-C), LDL-colesterol (LDL-C), triglicéridos (TG) y glucosa por métodos colorimétricos. Las alteraciones metabólicas se definieron de acuerdo con guías clínicas vigentes: hipertrigliceridemia: TG >150 mg/dL; dislipidemia: HDL-C < 40 mg/dL, LDL-C > 70 mg/dL y TG >150 mg/dL⁸⁵; prediabetes: nivel de glucosa en ayuna >100 mg/dL⁸⁶.

9.3.3.2. Evaluación antropométrica

Las medidas antropométricas fueron recolectadas por nutriólogos certificados adscritos al CIENI. La composición corporal fue evaluada mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA; Lunar Prodigy Advance, GE Health Care, Little Chalfont, Reino Unido) con el paciente en posición supina.

9.3.3.3. Medición presión sanguínea

La presión arterial se midió en el brazo derecho de cada individuo mientras estaba sentado y posterior a 10 minutos de descanso utilizando un monitor portátil (Intellivue MP2, Philips Medical Systems, Suresnes, Francia). Hipertensión se definió como presión arterial sistólica (PAS) >140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg⁸⁷.

9.3.4. Marcadores inmunológicos

9.3.4.1. Análisis inmunológicos

Las determinaciones de carga viral se realizaron en el laboratorio de diagnóstico virológico del CIENI, la cual fue cuantificada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) automatizada en tiempo real utilizando el sistema m2000 (Abbott, Abbott Park, IL, EE. UU.). El conteo de linfocitos T CD4+ y CD8 se evaluó utilizando kit Trucount en instrumentos FACSCanto II (BD Biosciences, San José, CA, EE. UU.) por citometría de flujo. La activación inmunológica de los linfocitos T CD4+ y T CD8+ se realizó usando los anticuerpos monoclonales mediante la expresión de CD38 BV711 y HLA-DR BV785 por citometría de flujo (FACS LSRII, BD Biosciences, San José, CA, EE. UU.). Adicionalmente se evaluaron marcadores solubles de inflamación en suero: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) IL-1 β e IL-6 por ELISA Bio-Plex (Bio Rad 171304070 M, Hercules, CA, EE. UU.) de acuerdo con las especificaciones del fabricante.

9.4. Variables

De acuerdo con el nivel metodológico, las variables contempladas se muestran en marco conceptual en la figura 7.

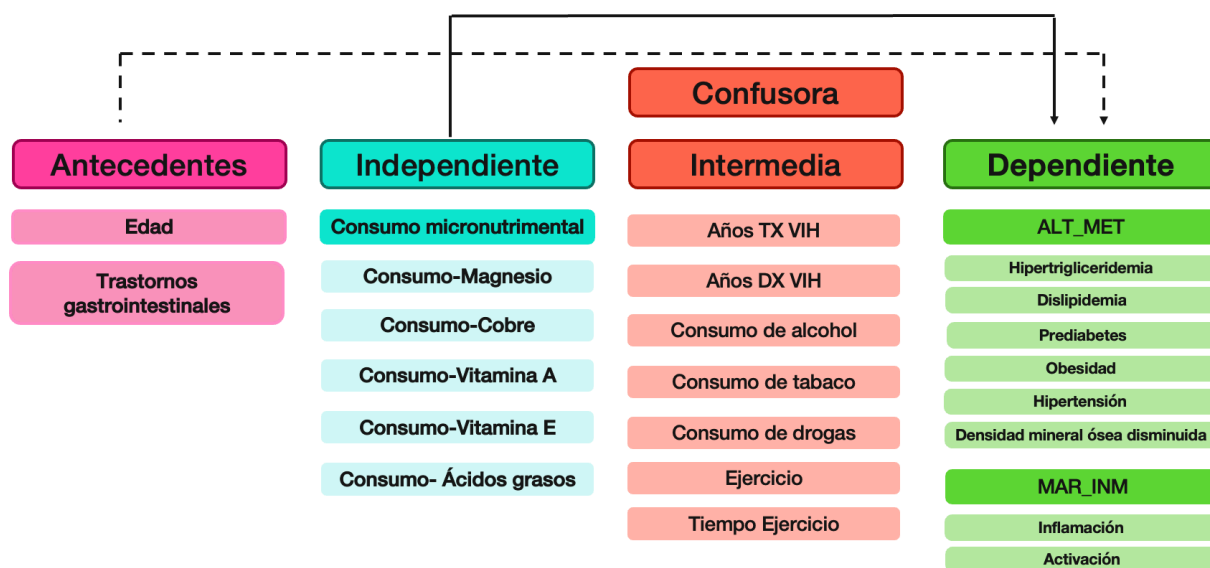


Figura 17. Clasificación de variables de acuerdo su nivel metodológico. TX: tratamiento; DX: diagnóstico; ALT_MET: alteraciones metabólicas; MAR_INM: marcadores inmunológicos.

9.5. Diagrama acíclico dirigido

De acuerdo con los antecedentes descritos en el apartado correspondiente y la posible interacción entre variables, se diseñó el diagrama acíclico dirigido (DAG) (figura 8). Para el DAG, se establecieron como variables ajustadas por diseño: tratamiento antirretroviral (TAR), sexo y carga viral de VIH; variable no medida: estado anímico y 20 caminos de puerta trasera abierta con un set mínimo de ajuste descrito en el pie de la figura 8.

9.6. Análisis estadístico y epidemiológico

Se realizaron análisis de estadística descriptiva para las variables de interés por medio de distribución de frecuencias, frecuencias relativas y prevalencias. Para variables continuas se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión; la comparación de dichas medidas se realizó con U de Mann-Whitney para variables continuas y X^2 para variables categóricas.

La ingesta dietética fue analizada de acuerdo con el tipo consumo (subóptimo / óptimo), terciles y cuartiles; los participantes con consumo subóptimo y el cuantil más bajo para cada ingesta fueron definidos como grupo expuesto. Modelos de regresión logística múltiple fueron empleados para evaluar la asociación entre el consumo micronutricional con alteraciones metabólicas y marcadores inmunológicos; se analizaron razones de probabilidad (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para alteraciones metabólicas (hipertrigliceridemia, dislipidemia, prediabetes y obesidad) y coeficientes β para la asociación con marcadores inmunológicos (porcentaje de activación inmunológica y concentración de: TNF- α , IL-1 β e IL-6).

Los modelos multivariados fueron ajustados de acuerdo con el set mínimo de ajuste propuesto por DAG: años diagnóstico de VIH, años tratamiento de VIH, tiempo de ejercicio, edad y consumo de alcohol, drogas y tabaco; los análisis fueron desarrollados en paquete estadístico STATA versión 17, una $p < 0.05$ fue considerada significativa.

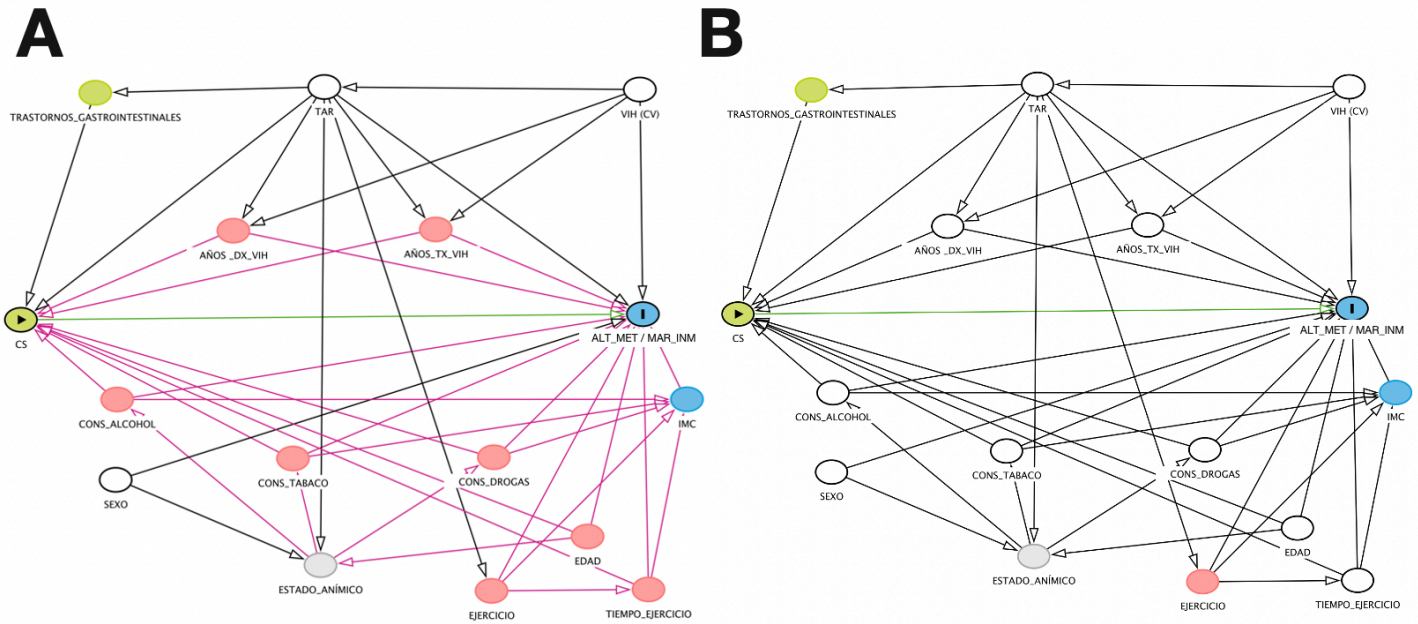


Figura 18. Diagrama acíclico dirigido (DAG). A) DAG sin ajuste. B) DAG ajustado. CS: consumo subóptimo; ALT_MET: alteraciones metabólicas; MAR_INM: marcadores inmunológicos; CONS: consumo; IMC: índice de masa corporal; TAR: tratamiento antirretroviral; CV: carga viral de VIH. Flechas de color verde: ruta causal; flechas de color negro: camino de puerta trasera cerrados; flechas de color rojo: caminos de puerta trasera abierta: CS-AÑOS DX VIH-ALT_MET/MAR_INM, CS-AÑOS TX VIH-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_ALCOHOL-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_ALCOHOL-ESTADO_ANÍMICO_CONS_TABACO-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_ALCOHOL-ESTADO_ANÍMICO_CONS_DROGAS-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_TABACO-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_TABACO-ESTADO_ANÍMICO_CONS_ALCOHOL-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_TABACO-ESTADO_ANÍMICO_CONS_DROGAS-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_TABACO-IMC-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_DROGAS-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_DROGAS-ESTADO_ANÍMICO_CONS_ALCOHOL-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_DROGAS-ESTADO_ANÍMICO_CONS_TABACO-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_DROGAS-IMC-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_ALCOHOL_ESTADO ANÍMICO-EDAD-MET/MAR_INM, CS-CONS_TABACO-ESTADO ANÍMICO-EDAD-ALT_MET/MAR_INM, CS-CONS_DROGAS-ESTADO ANÍMICO-EDAD-ALT_MET/MAR_INM, CS-EDAD-ALT_MET/MAR_INM, CS-TIEMPO_EJERCICIO-ALT_MET/MAR_INM, CS-TIEMPO_EJERCICIO-IMC-ALT_MET/MAR_INM, CS-TIEMPO_EJERCICIO-EJERCICIO-IMC-ALT_MET/MAR_INM; círculo verde + triangulo: variable independiente; círculo azul + I: variable dependiente; círculo blanco: variable ajustada; círculo gris: variable no medida; círculo verde: variable antecesora de la variable independiente; círculo azul: variable antecesora de la variable dependiente; círculo rojo: variable antecesora de la variable independiente y dependiente. Set mínimo de ajuste: AÑOS DX VIH, AÑOS TX VIH, CONS_ALCOHOL, CONS_DROGAS, CONS_TABACO, TIEMPO_EJERCICIO y Edad. Elaborado en <http://www.dagitty.net/dags.html>.

10. Resultados

10.1. Características de la población de estudio

Fueron reclutados 72 hombres con diagnóstico de VIH en TAR durante el periodo de 2016 – 2020. Las características demográficas y clínicas se muestran en la tabla 3. La mediana de la edad de los participantes fue de 37 años, con un promedio de seis años de diagnóstico y cinco años en TAR, con una mediana de CD4+ en 548 cel/mm³. El 72% se encontraba en régimen de Atripla® (efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir) y el resto con distintos esquemas de tratamiento. Del total de los participantes se reportó consumo de alcohol en un 80%, el 31% para tabaco y el uso de drogas en 9%; el 68% reportó actividad física.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral

Antecedentes	Mediana (p25-p75)
N	72 (hombres)
Edad	37 (31 – 45)
Años diagnóstico	6 (4 -10)
Años tratamiento	5 (3 -9)
CD4 (cel/mm ³)	548 (405 – 783)
TAR:	
Atripla	52 (72.0) ^a
Evacuaciones/día	2 (1- 3)
Ejercicio (si)	49 (68.06) ^a
Actividad física (minutos)	155 (0 – 355)
Consumo alcohol (%)	58 (80.56) ^a
Consumo tabaco (%)	23 (31.94) ^a
Consumo drogas (%)	7 (9.72) ^a

a: N (%).

10.2. Evaluación nutricia

Los datos obtenidos en los recordatorios de alimentos mostraron una mediana de consumo subóptimo^{35,46,60,84} para magnesio, ácidos grasos-O3, vitamina A y E. La distribución de prevalencias de consumo subóptimo para cuatro de los cinco elementos evaluados fue: magnesio 67%, ácidos grasos-O3 82%, del 75% y 79% para vitamina A y E respectivamente, siendo el cobre el único que presentó una prevalencia de consumo subóptimo menor que el resto de los micronutrientes; la distribución de consumo se presenta en la figura 9.

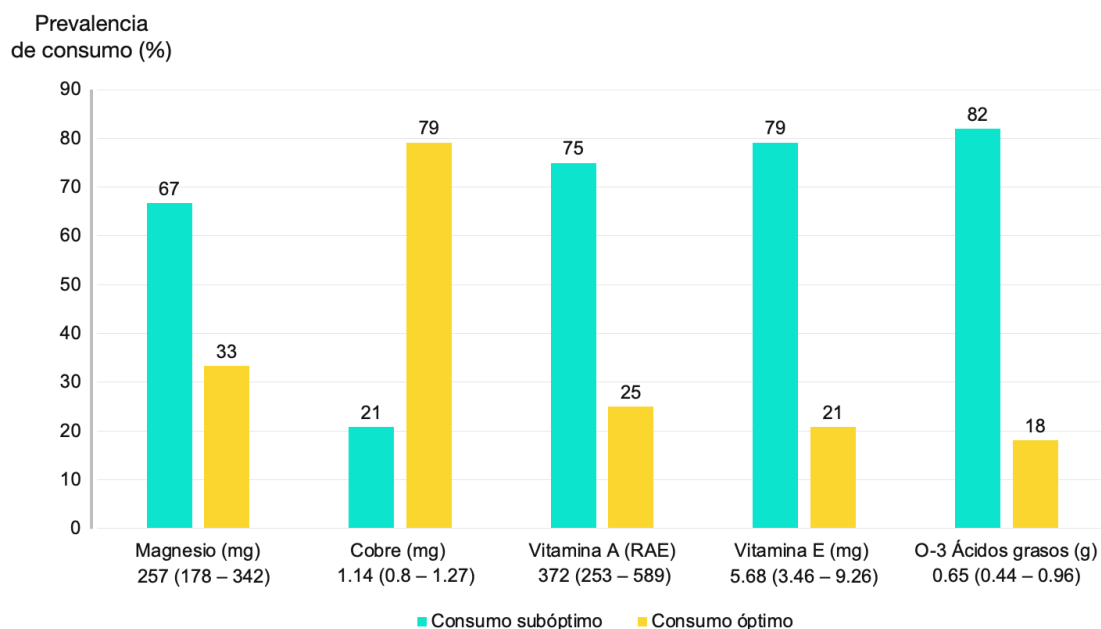


Figura 19. Prevalencia de consumo micronutricional de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral. Consumo subóptimo: ingesta inferior del EAR: magnesio 330 mg, cobre 0.7 mg, vitamina A 625 RAE, vitamina E 12 mg, y AI de ácidos grasos-O3 1.6g. Los valores en el extremo inferior corresponden a la mediana de consumo (p25-p75).

10.3. Alteraciones metabólicas

Con respecto a las evaluaciones bioquímicas, los datos se presentan en la tabla 4. Las medianas para colesterol-LDL y el porcentaje de masa grasa se encuentran por arriba de los valores recomendados.

Tabla 4. Evaluaciones bioquímicas y de composición corporal de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral

Evaluaciones bioquímicas	Mediana (p25-p75)	Valores de referencia*
Triglicéridos (mg/dL)	140 (95.8 – 212.1)	< 150
Colesterol HDL (mg/dL)	41.3 (35.1 – 49.0)	> 40
Colesterol LDL (mg/dL)	107.7 (88.1 – 124.6)	< 70
Glucosa (mg/dL)	88.0 (84.5 – 94)	< 100
Masa grasa (%)	26.5 (22.2 – 30.65)	< 25
PAS (mmHg)	116 (106.5 – 121.5)	< 140
PAD (mmHg)	69 (63.5 – 75)	< 90

a: N (%); TAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; *: Guías clínicas vigentes referenciadas en la sección de metodología.

En la figura 10A, los datos mostraron que la alteración más prevalente fue el colesterol-LDL con 87%, exceso de masa grasa en 57%; colesterol-HDL 47%, triglicéridos 40% y glucosa 9%. No se observaron alteraciones en presión arterial.

Posteriormente a la categorización, la alteración metabólica más prevalente fue la obesidad (57%), siguiéndole hipertrigliceridemia (40%), dislipidemia (15%) y finalmente prediabetes en 9%. (figura 10B). Para el resto de los análisis nos enfocamos en las tres alteraciones metabólicas más prevalentes: obesidad, hipertrigliceridemia, y dislipidemia.

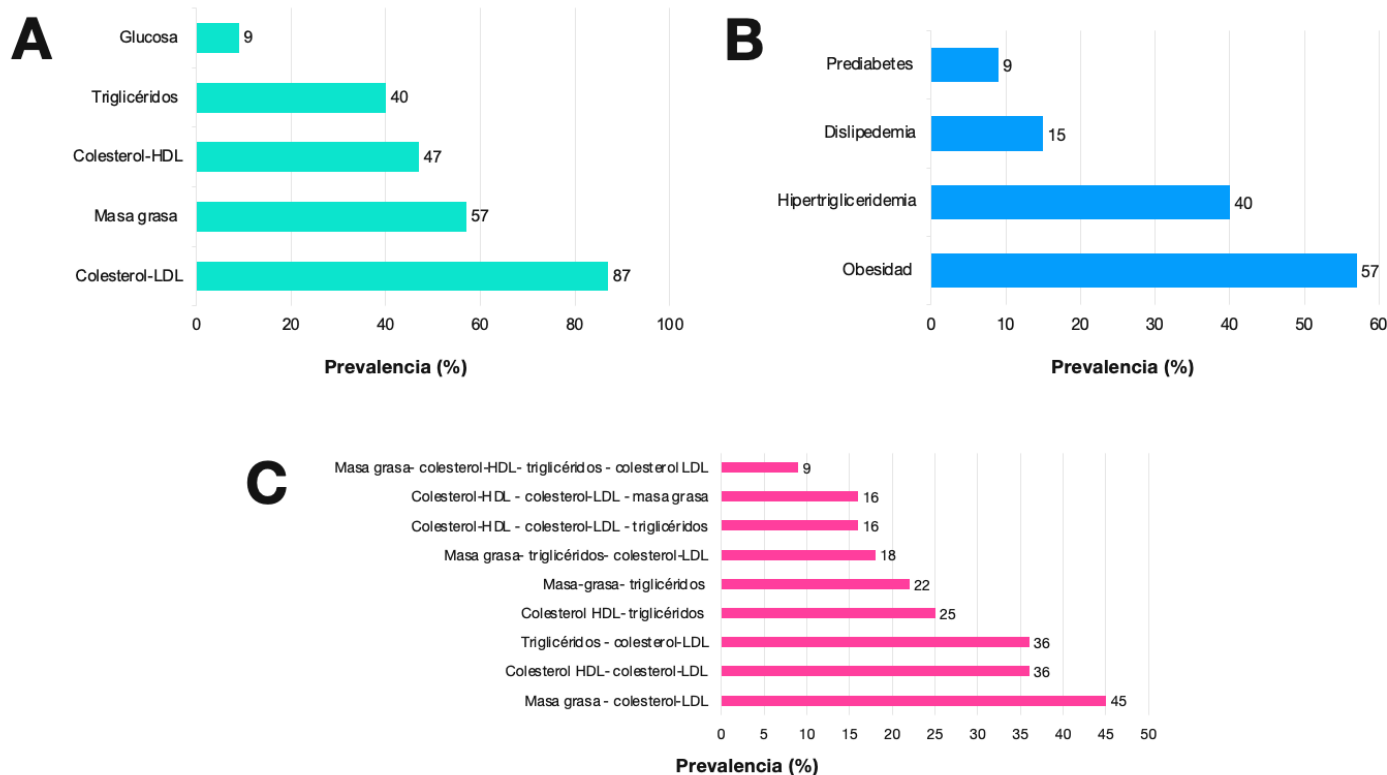


Figura 20. Prevalencia de alteraciones bioquímicas y metabólicas en personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral. A) Alteraciones séricas y antropométricas; B) Alteraciones metabólicas; C) Multimorbilidad; de acuerdo con Obesity Algorithm, 2021; International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines, 2020; Guideline on the Management of Blood Cholesterol, 2019 y Standards of Medical Care in Diabetes, 2022.

Adicionalmente, se analizó la multimorbilidad para la cual se observó que el 45% de los sujetos presentó alteraciones en masa grasa con colesterol-LDL. También se observó que la alteración de tres evaluaciones (masa grasa- triglicéridos- colesterol-LDL) se presentó en 18% y en 9% cuatro alteraciones (masa grasa- colesterol-HDL- triglicéridos –colesterol-LDL; figura 10C).

Se analizó el efecto de los antecedentes clínicos (edad, años diagnóstico, años tratamiento, actividad física y consumo de alcohol, tabaco y/o drogas) con respecto a la presencia o ausencia de alteraciones metabólicas (obesidad, hipertrigliceridemia o dislipidemia). En el grupo con obesidad se encontró una diferencia significativa entre grupos en la actividad física ($p < 0.001$), siendo el grupo con alteración el que reportó menor tiempo destinado a dicha actividad con una mediana de 85 minutos vs 265 minutos en el grupo sin obesidad (tabla 5). En el grupo de individuos con dislipidemia se encontró una diferencia significativa entre grupos, aquellos sin alteración resultaron ser más jóvenes [36 años (31 - 45)] con respecto a aquellos con la alteración [42 años (37 - 50)]. La cantidad de calorías y carbohidratos, azúcares, grasas totales, grasas saturadas, grasas monosaturadas y ácidos grasos trans no presentaron diferencia significativa entre grupos para ninguna de las alteraciones evaluadas (tabla 5).

Tabla 5. Antecedentes clínicos y nutricionales de personas que viven con VIH en TAR con base en alteraciones metabólicas

	Hipertrigliceridemia			Dislipidemia			Obesidad		
	Presente	Ausente	p-value	Presente	Ausente	p-value	Presente	Ausente	p-value
Antecedentes clínicos									
Edad	40 (34-45)	36 (31-45)	0.186	42 (37 -50)	36 (31-45)	0.020	39 (31 - 44)	37 (31 - 45)	0.895
Años diagnóstico	6 (4-10)	6 (4-10)	0.673	6 (3 – 14)	6 (4-10)	0.872	6 (4 -10)	6 (3 - 9)	0.772
Años tratamiento	5 (3-9)	5 (3-9)	0.826	5 (2 – 9)	5 (3 – 9)	0.743	5 (4 -10)	5 (3 -8)	0.609
Ejercicio (Si/No) ^a	17/12	32/11	0.159	10/5	39/18	0.897	21/17	28/6	0.014
Tiempo ejercicio	120 (0 - 360)	180 (0 - 350)	0.615	120 (0 – 360)	160 (0 – 350)	0.882	85 (0 - 240)	265 (150 - 540)	<0.000
Alcohol ^a	23/6	35/8	0.826	10/5	48/9	0.127	33/5	25/9	0.154
Tabaco ^a	12/17	11/32	0.159	4/11	19/38	0.622	16/22	7/27	0.051
Drogas ^a	4/25	3/40	0.338	0/15	7/50	0.153	3/35	4/30	0.580
Nutrición									
Calorias (kcal)	2240 (1932 - 2819)	2242 (1978 - 2479)	0.412	2438 (1881 – 2699)	2274 (1978 – 2734)	0.731	2277 (1893 - 2696)	2304 (1981 - 2736)	0.691
Carbohidratos (g)	286 (236 - 345)	265 (210 - 296)	0.235	274 (222 – 371)	267 (213 – 320)	0.611	258 (213 - 328)	274 (222 - 319)	0.727
Azúcares totales (g)	95 (72 -133)	85 (70 - 114)	0.346	100 (72 – 147)	86 (70 – 114)	0.403	86 (70 - 114)	88 (70 - 125)	0.800
Grasas (g)	68 (53 - 90)	75 (59 - 92)	0.582	66 (60 - 90)	74 (56 – 94)	0.665	77 (55 - 92)	70 (60 - 90)	0.913
Grasas monosaturadas(g)	17 (12 - 29)	18 (12 - 28)	0.980	18 (11 – 28)	17 (12 - 28)	0.940	17 (12 - 27)	19 (12 - 29)	0.664
Grasas polisaturadas(g)	11 (7 - 14)	11 (7 - 17)	0.843	10 (6 – 17)	11 (7 – 16)	0.964	11 (7 - 16)	10 (8 - 17)	0.660
Ácidos grasos trans (g)	0.6 (0.31 - 1.15)	0.6 (0.27 - 1.43)	0.509	0.6 (0.3 – 1.12)	0.7 (0.3 – 1.3)	0.676	0.6 (0.1 - 1.3)	0.7 (0.4 - 1.1)	0.651
Magnesio (mg)	273 (198 - 349)	252 (177 - 334)	0.582	273 (211 – 367)	252 (177-335)	0.540	236 (173 - 311)	298 (205 -357)	0.109
Cobre (mg)	1.17 (0.86 - 1.4)	1.07 (0.65 - 1.22)	0.163	1.20 (1.00 – 1.43)	1.12 (0.71 – 1.25)	0.169	1.03 (0.71 - 1.2)	1.14 (0.85 - 1.52)	0.210
Vitamina A (RAE)	352.0 (207.9 - 601.0)	394.6 (300.9 - 518.2)	0.599	477 (280.2 – 612.6)	348.2 (242.3 – 568.0)	0.354	372 (209 - 568)	372 (255 - 601)	0.588
Vitamina E (mg)	5.3 (3.4 - 8.1)	5.9 (3.9 - 10.2)	0.788	5.7 (3.4 - 16.0)	5.6 (3.3 – 9.2)	0.633	5.6 (3.4 - 11.1)	5.8 (3.6 - 7.5)	0.678
Ácidos grasos O-3 (g)	0.70 (0.49 - 0.99)	0.56 (0.36 - 0.95)	0.217	0.7 (0.44 – 1.0)	0.6 (0.4 – 0.9)	0.596	0.6 (0.4 - 0.8)	0.7 (0.4 - 1.0)	0.335

Los valores representan mediana (p25-p75); diferencia de medianas: U de Mann-Whitney; a: Chi2. Los valores resaltados muestran p<0.05.

10.3.1. Asociación de consumo micronutricional con alteraciones metabólicas

La asociación del tipo de consumo (consumo subóptimo / consumo óptimo) de magnesio, cobre, ácidos grasos-O3, vitamina A y E con obesidad, hipertrigliceridemia o dislipidemia fue evaluada con dos estrategias diferentes; la primera consistió en la categorización de los sujetos de acuerdo con el tipo de consumo micronutricional y la comparación entre grupos con respecto a sus niveles de: triglicéridos, masa grasa, colesterol-HDL y LDL, los datos se presentan en la tabla 6.

Los datos no mostraron diferencia entre el consumo subóptimo y consumo óptimo para ninguno de los micronutrientes evaluados con respecto a los niveles séricos de triglicéridos, colesterol-HDL, colesterol LDL y porcentaje de masa grasa (magnesio: $p=0.239$, $p=0.969$, $p=0.193$, $p=0.197$; cobre: $p=0.239$, $p=0.969$; $p=0.193$, $p=0.197$; vitamina A: $p=0.612$, $p=0.082$, $p=0.390$, $p=0.901$; vitamina E: $p=0.219$, $p=0.755$, $p=0.458$, $p=0.840$; ácidos grasos-O3: $p=0.404$, $p=0.603$, $p=0.792$, $p=0.333$, respectivamente).

La primera estrategia para evaluar la posible asociación consistió en la categorización en alteraciones metabólicas, los análisis multivariados ajustados (por años diagnóstico VIH, años tratamiento VIH, consumo de alcohol, consumo de drogas, consumo tabaco, edad y tiempo ejercicio) no mostraron asociación entre tipo de consumo micronutricional (consumo subóptimo / consumo óptimo) y la presencia de alteraciones metabólicas: hipertrigliceridemia, dislipidemia u obesidad de acuerdo con los OR (IC 95%) que se presentan en la tabla 6 (magnesio: OR 1.05 (0.34 - 3.22, $p=0.926$), OR 0.98 (0.24 - 4.04, $p=0.984$), OR 1.34 (0.39 - 4.58, $p=0.634$); cobre: OR 0.59 (0.15 - 2.35, $p=0.460$), OR 0.64 (0.10 - 3.87, $p=0.633$), OR 1.05 (0.25 - 4.38, $p=0.940$); vitamina A: OR 1.22 (0.37 - 3.98, $p=0.737$), OR 1.02 (0.22 - 4.61, $p=0.972$), OR 0.82 (0.23 - 2.92, $p=0.783$); vitamina E: OR 0.78 (0.21 - 2.79, $p=0.705$), OR 0.45 (0.09 - 2.11, $p=0.317$), OR 0.70 (0.17 - 3.90, $p=0.634$);

ácidos grasos-O3 OR 2.31 (0.58 – 9.19, p=0.235), OR 0.88 (0.16 – 4.62, p=0.880), OR 1.59 (0.36 – 6.92, p=0.533), respectivamente).

Tabla 6. Asociación del consumo micronutricional con alteraciones metabólicas de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral

Micronutriente	Evaluaciones bioquímicas	Consumo micronutricional			p	Alteraciones metabólicas (presente/ausente)	Consumo micronutricional			p
		Subóptimo	Óptimo				Subóptimo	Óptimo	OR (IC 95%)	
	mg/día	≤ 329	> 330							
Magnesio	Triglicéridos (mg/dL)	126 (93.5 - 214.6)	146 (126 - 204)	0.239	Hipertrigliceridemia	19/29	10/14	1.05 (0.34 – 3.22)	0.926	
	Colesterol HDL (mg/dL)	42.1 (35.05 - 49.05)	40.25 (38.15 - 49.1)	0.969	Dislipidemia	9/39	6/18	0.98 (0.24 - 4.04)	0.984	
	Colesterol LDL (mg/dL)	103.4 (80 - 124.2)	114 (96.5 - 125.4)	0.193	Obesidad	28/20	10/14	1.34 (0.39 – 4.58)	0.634	
	Masa grasa (%)	26.9 (22.45 - 31.1)	23.6 (21.45 - 27.95)	0.197						
	mg/día	≤ 0.69	> 0.70							
Cobre	Triglicéridos (mg/dL)	126 (93.5 - 214.6)	146 (126 - 204)	0.239	Hipertrigliceridemia	4/11	25/32	0.59 (0.15 – 2.35)	0.460	
	Colesterol HDL (mg/dL)	42.1 (35.05 - 49.05)	40.25 (38.15 - 49.1)	0.969	Dislipidemia	2/13	13/44	0.64 (0.10 – 3.87)	0.633	
	Colesterol LDL (mg/dL)	103.4 (80 - 124.2)	114 (96.5 - 125.4)	0.193	Obesidad	9/6	29/28	1.05 (0.25 – 4.38)	0.940	
	Masa grasa (%)	26.9 (22.45 - 31.1)	23.6 (21.45 - 27.95)	0.197						
	RAE/día	≤ 624	> 625							
Vitamina A	Triglicéridos (mg/dL)	141.2 (98.7 - 227.9)	140 (89.2 - 175)	0.612	Hipertrigliceridemia	22/32	7/11	1.22 (0.37 – 3.98)	0.731	
	Colesterol HDL (mg/dL)	40.25 (33.1 - 48)	47 (38.6 - 51)	0.082	Dislipidemia	11/43	4/14	1.02 (0.22 – 4.61)	0.972	
	Colesterol LDL (mg/dL)	107.05 (82 - 125.4)	111.65 (97 - 123)	0.390	Obesidad	29/25	9/9	0.82 (0.23 – 2.92)	0.763	
	Masa grasa (%)	26.55 (22 - 30.6)	24.95 (22.4 - 32.2)	0.901						
	mg/día	≤ 11	> 12							
Vitamina E	Triglicéridos (mg/dL)	133.1 (94.7 - 209)	148 (136.4 - 249)	0.2198	Hipertrigliceridemia	22/35	7/8	0.78 (0.21 – 2.79)	0.705	
	Colesterol HDL (mg/dL)	42.8 (35.2 - 48.9)	40 (33 - 49.2)	0.7550	Dislipidemia	10/47	5/10	0.45(0.09 – 2.11)	0.317	
	Colesterol LDL (mg/dL)	109 (89.4 - 125.8)	104.6 (82 - 117)	0.4582	Obesidad	29/28	9/6	0.70 (0.17 – 2.90)	0.631	
	Masa grasa (%)	26.5 (22.4 - 30)	27.1 (19.6 - 31.4)	0.8406						
	g/día	≤ 1.5	> 1.6							
Ácidos grasos	Triglicéridos (mg/dL)	142 (97 - 227.9)	136.4 (89.2 - 169)	0.4040	Hipertrigliceridemia	25/34	4/9	2.31 (0.58 – 9.19)	0.235	
	Colesterol HDL (mg/dL)	40.5 (34.5 - 49.2)	42.8 (39 - 47)	0.6031	Dislipidemia	12/47	3/10	0.88. (0.16 – 4.62)	0.880	
	Colesterol LDL (mg/dL)	108.1 (82.6 - 125.4)	104.6 (92 - 123)	0.7921	Obesidad	33/26	5/8	1.59 (0.36 – 6.92)	0.533	
	Masa grasa (%)	26.9 (22.4 - 30.7)	23.9 (18.7 - 28)	0.3339						

Alteraciones metabólicas: triglicéridos >150 mg/dL, LDC-C >70 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, masa grasa >25%; los valores representan mediana (p25-p75). Set de ajuste para OR: años diagnóstico VIH, años tratamiento VIH, consumo de alcohol, consumo de drogas, consumo tabaco, edad y tiempo ejercicio.

La segunda estrategia tuvo por objetivo el análisis de los extremos de la ingesta micronutricional. Se comparó el extremo inferior de consumo (EIC, cuantil menor) y extremo superior de consumo (ESC, cuantil mayor) de terciles (T) y cuartiles (Q). El análisis por terciles de consumo no mostró ninguna diferencia significativa en las evaluaciones bioquímicas de triglicéridos, colesterol-HDL, colesterol LDL y porcentaje de masa grasa (magnesio: p=0.660, p=0.266, p=0.191, p= 0.099; cobre: p=0.676, p=0.435; p=0.210, p= 0.111; vitamina A: p=0.111, p=0.094, p=0.792, p= 0.991; vitamina E: p=0.725, p=0.783, p=0.373, p= 0.947; ácidos grasos-O3: p=0.674, p=0.554, p=0.407, p= 0.215, respectivamente).

Adicionalmente; los OR pese a su anulación debido al cruce de la unidad, el tercil inferior de consumo de vitamina E tiende hacia la asociación con hipertrigliceridemia (OR 3.70, IC95%: 0.81- 16.88, p=0.091) y con dislipidemia (OR 12.06, IC 95%: 0.99- 146.6, p= 0.051); para el resto de los micronutrientes evaluados los datos se muestran en la tabla 7, no se observaron datos significativos con respecto a hipertrigliceridemia, dislipidemia u obesidad (magnesio: OR 0.36 (0.05 – 2.36, p=0.290), 1.73 (0.17 – 17.56, p=0.641), OR 1.24 (0.23 – 6.76, p=0.798); cobre: OR 0.41 (0.07 - 2.31, p=0.318), OR 0.52 (0.06 – 4.26, p=0.544), OR 0.89 (0.13 – 5.71, p=0.904); vitamina A: OR 1.12 (0.27 – 4.61, p=0.091), OR 0.14 (0.01 – 1.85, p=0.136), OR 1.06 (0.25 – 4.46, p=0.936); ácidos grasos-O3 OR 0.79 (0.12 – 5.01, p=0.805), OR 1.52 (0.21 – 11.06, p=0.675), OR 1.15 (0.23 – 5.75, p=0.861), respectivamente y, para vitamina E con obesidad: OR 0.64 (0.14 – 2.94, p= 0.576)).

Tabla 7. Asociación por terciles del consumo micronutricional con alteraciones metabólicas de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral

Micronutriente	Evaluaciones bioquímicas	Consumo			Alteraciones metabólicas	OR (IC 95%)	p
		EIC-T	ESC-T	p			
Magnesio	mg/día	157 (120 - 178)	370 (342 - 402)				
	Triglicéridos (mg/dL)	128 (94.7 - 214.2)	144.6 (106.3)	0.660	Hipertrigliceridemia	0.36 (0.05 – 2.36)	0.290
	Colesterol HDL (mg/dL)	38 (30.9 - 48)	44 (38 - 51)	0.266	Dislipidemia	1.73 (0.17 – 17.56)	0.641
	Colesterol LDL (mg/dL)	105.4 (74 - 123)	112 (91.9 - 123.8)	0.191			
	Masa grasa (%)	26.9 (22.5 - 30.7)	23.5 (21.9 -27.9)	0.099	Obesidad	1.24 (0.23 – 6.76)	0.798
Cobre	mg/día	0.64 (0.47 - 0.8)	1.59 (1.27 - 1.86)				
	Triglicéridos (mg/dL)	125 (97 - 209)	159.6 (94.2 - 215)	0.676	Hipertrigliceridemia	0.41 (0.07 – 2.31)	0.318
	Colesterol HDL (mg/dL)	38 (30.9 - 48)	40 (33 - 50)	0.435	Dislipidemia	0.52 (0.06 -4.26)	0.544
	Colesterol LDL (mg/dL)	105.5 (74 - 123)	116 (90 - 127)	0.210			
	Masa grasa (%)	27 (22 - 30.7)	23.3 (21 - 28)	0.111	Obesidad	0.89 (0.13 – 5.71)	0.904
Vitamina A	RAE/día	209 (123 - 253)	710 (589 - 1301)				
	Triglicéridos (mg/dL)	159.6 (124 - 269)	142 (89.2 - 210)	0.111	Hipertrigliceridemia	1.12 (0.27 – 4.61)	0.091
	Colesterol HDL (mg/dL)	40 (34.5 - 47)	47 (36.2 - 51)	0.094	Dislipidemia	0.14 (0.01– 1.85)	0.136
	Colesterol LDL (mg/dL)	109 (78.1 - 125.8)	107.3 (91.1 - 123)	0.792			
	Masa grasa (%)	26.5 (21.9 - 30.7)	24.8 (19.3 - 32.2)	0.991	Obesidad	1.06 (0.25 – 4.46)	0.936
Vitamina E	mg/día	2.7 (1.6 - 3.4)	12.02 (9.2 - 16.8)				
	Triglicéridos (mg/dL)	125 (98.7 - 215)	142 (85.5 - 198)	0.725	Hipertrigliceridemia	3.70 (0.81 – 16.88)	0.091
	Colesterol HDL (mg/dL)	41.5 (36.1 - 50.3)	40.5 (32 - 51)	0.783	Dislipidemia	12.06 (0.99 – 146.6)	0.051
	Colesterol LDL (mg/dL)	110.5 (98 - 125.4)	92 (82 - 121)	0.373			
	Masa grasa (%)	26.5 (21 - 30.7)	27.1 (19.6 - 31.2)	0.947	Obesidad	0.64 (0.14 – 2.94)	0.576
Ácidos grasos	g/día	0.36 (0.23 - 0.44)	1.48 (0.98 - 2.33)				
	Triglicéridos (mg/dL)	125 (97 - 205.4)	135.55 (84.4 - 209)	0.674	Hipertrigliceridemia	0.79 (0.12 – 5.01)	0.805
	Colesterol HDL (mg/dL)	40 (34.5 - 48.9)	42 (39 - 48)	0.554	Dislipidemia	1.52 (0.21 – 11.06)	0.675
	Colesterol LDL (mg/dL)	110.5 (82.6 - 127)	99 (82 - 121)	0.407			
	Masa grasa (%)	27.1 (22 - 30.7)	23.6 (22.4 - 28.1)	0.215	Obesidad	1.15 (0.23 – 5.75)	0.861

Alteraciones metabólicas: triglicéridos >150 mg/dL, LDC-C >70 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, masa grasa >25%; los valores representan mediana (p25-p75). Set de ajuste para OR: años diagnóstico VIH, años tratamiento VIH, consumo de alcohol, consumo de drogas, consumo tabaco, edad y tiempo ejercicio; EIC: extremo inferior de consumo; ESC: extremo superior de consumo; T: tercil.

En la tabla 8 se presenta el análisis por cuartiles, destacamos que en el consumo de magnesio tanto en el extremo inferior y superior de consumo el colesterol-LDL se encuentra alterado (mediana >70 mg/dL); sin embargo, es en el extremo superior de consumo el que presentó mayor concentración sérica ($p= 0.049$). Para vitamina A, el cuartil-dos de consumo mostró diferencia en los niveles de colesterol-HDL con respecto al extremo superior de consumo, siendo este último el que presentó valores bioquímicos no alterados (>40 mg/dL, $p= 0.013$). Adicionalmente, el cuartil-dos de consumo de magnesio y el extremo inferior de consumo de cobre presentaron mayor porcentaje de grasa comparado con su extremo superior de consumo ($p= 0.003$ y $p=0.022$ respectivamente).

Para el resto de las evaluaciones metabólicas no se observaron diferencias de acuerdo con la ingesta nutrimental (triglicéridos: magnesio $p= 0.467$, cobre: $p=0.551$, vitamina A: $p= 0.117$, vitamina E: 0.546 , ácidos grasos-O3 $p= 0.906$; colesterol-HDL: magnesio $p= 0.241$, cobre: $p=0.055$, vitamina E: 0.713 , ácidos grasos-O3 $p= 0.418$; colesterol-LDL: cobre: $p=0.192$, vitamina A: $p= 0.941$, vitamina E: 0.298 , ácidos grasos-O3 $p= 0.644$; masa grasa: vitamina A: $p= 0.889$, vitamina E: 0.503 , ácidos grasos-O3 $p= 0.199$).

Análisis complementarios no mostraron asociación entre los cuartiles de consumo micronutricional con la presencia de alteraciones metabólicas: hipertrigliceridemia, dislipidemia u obesidad de acuerdo con los valores de OR e IC95% ((magnesio: OR 0.92 (0.08 – 9.47, $p=0.945$), 3.20 (0.15 – 64.39, $p=0.447$), OR 0.82 (0.09 – 7.09, $p=0.857$); cobre: OR 0.22 (0.02 - 2.38, $p=0.217$), OR 0.80 (0.04 – 14.91, $p=0.885$), OR 0.55 (0.03 – 10.16, $p=0.691$); vitamina A: OR 0.90 (0.12 – 6.34, $p=0.918$), OR 0.40 (0.03 – 3.45, $p=0.143$), OR 0.60 (0.08 – 4.08 $p=0.606$); vitamina E OR 3.02 (0.51 – 17.72, $p=0.219$), OR 1.82 (0.03 – 110.6, $p=0.773$), OR 0.64 (0.12 – 3.33, $p=0.596$); ácidos grasos-O3 OR 0.55 (0.04 – 6.95, $p=0.648$), OR 0.49 (0.03 – 6.69, $p=0.595$), OR 0.32 (0.03 – 2.94, $p=0.316$), respectivamente).

Tabla 8. Asociación por cuartiles del consumo micronutricional con alteraciones metabólicas de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral

Micronutriente	Evaluaciones bioquímicas	Consumo			Alteraciones metabólicas	OR (IC 95%)	p
		EIC-Q	ESC-Q	p			
Magnesio	mg/día	146 (118 - 169)	395 (367 - 409)				
	Triglicéridos (mg/dL)	124.5 (94.7 - 209)	145 (117 - 198)	0.467	Hipertrigliceridemia	0.92 (0.08 - 9.47)	0.945
	Colesterol HDL (mg/dL)	36.8 (30 - 45)	40 (33.1 - 47.2)	0.241			
	Colesterol LDL (mg/dL)	88.1 (70.7 - 114.5)	112 (91.1 - 123)	0.049	Dislipidemia	3.20 (0.15 - 64.39)	0.447
	Masa grasa (%)	28.2 (26.9 - 33.8)*	23.5 (22.4 - 27.8)	0.003	Obesidad	0.82 (0.09 - 7.09)	0.857
Cobre	mg/día	0.58 (0.42 - 0.65)	1.68 (1.5 - 1.97)				
	Triglicéridos (mg/dL)	124.5 (97 - 209)	159.6 (105 - 215)	0.551	Hipertrigliceridemia	0.22 (0.02 - 2.38)	0.217
	Colesterol HDL (mg/dL)	36.7 (30 - 45)	44.9 (33.1 - 47.2)	0.055			
	Colesterol LDL (mg/dL)	102.2 (74 - 115)	112 (90 - 123.8)	0.192	Dislipidemia	0.80 (0.04 - 14.91)	0.885
	Masa grasa (%)	27.6 (22.5 - 32.5)	23.3 (19.6 - 27.8)	0.022	Obesidad	0.55 (0.03 - 10.16)	0.691
Vitamina A	RAE/día	181.6 (121 - 216.3)	917 (700 - 1326)				
	Triglicéridos (mg/dL)	150.5 (124 - 237.5)	138 (89.2 - 175)	0.117	Hipertrigliceridemia	0.90 (0.12 - 6.34)	0.918
	Colesterol HDL (mg/dL)	35.1 (32.8 - 40.5)*	47 (39.4 - 51)	0.013	Dislipidemia	0.40 (0.03 - 3.45)	0.143
	Colesterol LDL (mg/dL)	111.7 (82.6 - 125.8)	107.3 (92 - 121)	0.941			
	Masa grasa (%)	26.55 (22.5 - 30.6)	25.1 (22.4 - 32.2)	0.889	Obesidad	0.60 (0.08 - 4.08)	0.606
Vitamina E	mg/día	2.3 (1.4 - 2.8)	14.6 (11.9 - 19.3)				
	Triglicéridos (mg/dL)	124.5 (102 - 209)	144.6 (85.5 - 189)	0.546	Hipertrigliceridemia	3.02 (0.51 - 17.72)	0.219
	Colesterol HDL (mg/dL)	40.7 (35.2 - 50.3)	41.2 (33 - 51)	0.713			
	Colesterol LDL (mg/dL)	108.9 (98 - 125.4)	97 (82 - 117)	0.298	Dislipidemia	1.82 (0.03 - 110.6)	0.773
	Masa grasa (%)	27.3 (22.4 - 31.8)	27 (19.6 - 31.2)	0.503	Obesidad	0.64 (0.12 - 3.33)	0.596
Ácidos grasos	g/día	0.34 (0.21 - 0.4)	1.74 (1.02 - 2.48)				
	Triglicéridos (mg/dL)	124 (97 - 205.4)	145 (89.2 - 209)	0.906	Hipertrigliceridemia	0.55 (0.04 - 6.95)	0.648
	Colesterol HDL (mg/dL)	40 (33.1 - 47)	42.8 (39 - 48)	0.418			
	Colesterol LDL (mg/dL)	110.5 (78 - 127)	101 (91.0 - 121)	0.644	Dislipidemia	0.49 (0.03 - 6.69)	0.595
	Masa grasa (%)	27.8 (22 - 30.7)	22.7 (21 - 28)	0.199	Obesidad	0.32 (0.03 - 2.94)	0.316

Alteraciones metabólicas: triglicéridos >150 mg/dL, LDC-C >70 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, masa grasa >25%; los valores representan mediana (p25-p75). Set de ajuste para OR: años diagnóstico VIH, años tratamiento VIH, consumo de alcohol, consumo de drogas, consumo tabaco, edad y tiempo ejercicio; EIC: extremo inferior de consumo; ESC: extremo superior de consumo; Q: cuartil; *Q2. Los valores resaltados muestran p<0.05.

10.3.2. Asociación de consumo micronutricional con marcadores inmunológicos

Finalmente analizamos la asociación del consumo subóptimo con algunos marcadores inmunológicos de interés tales como la activación de los linfocitos TCD4+ y TCD8+ y con factores solubles de inflamación tales como las citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF- α . Para estos análisis se obtuvieron datos de los 72 sujetos para porcentajes de activación y solamente de 46 sujetos para factores solubles de inflamación.

Manteniendo las estrategias de análisis de la sección anterior, la categorización de acuerdo con el consumo nutricional (consumo subóptimo /consumo óptimo) mostró que los sujetos con consumo subóptimo de cobre, vitamina E y ácidos grasos-O3 presentaron mayor porcentaje de activación de linfocitos TCD4+ (p=

0.014, $p= 0.023$, $p= 0.034$) comparado con aquellos con consumo óptimo. Una actividad inmunológica similar fue observada en el porcentaje de activación de linfocitos TCD8+ en los sujetos con consumo subóptimo de cobre ($p= 0.014$). Para el resto de los micronutrientes no se observó diferencia con respecto al tipo de consumo y el porcentaje de activación de linfocitos TCD4+ y TCD8+ (magnesio: $p= 0.503$, $p= 0.014$ y vitamina A: $p= 0.077$, $p= 0.070$, respectivamente y, para TCD8+ en vitamina E: $p= 0.966$ y ácidos grasos-O3: $p= 0.866$)

Con relación a las concentraciones de las citocinas inflamatorias, se observó mayor concentración de IL-6 ($p= 0.017$) y TNF- α ($p= 0.024$) en los sujetos con consumo óptimo de vitamina E comparado con individuos con consumo subóptimo (tabla 9). No se observaron diferencias entre grupos de comparación (consumo subóptimo vs óptimo) para el resto de los micronutrientes y la concentración de IL-1 β , IL-6 y TNF- α (magnesio: $p= 0.344$, $p=0.955$, $p= 0.226$; cobre: $p= 0.641$, $p= 0.800$, $p= 0.453$; vitamina A: $p= 0.251$, $p= 0.989$, $p= 0.430$; ácidos grasos-O3: $p= 0.149$, $p= 0.211$, $p= 0.357$ respectivamente y, para vitamina E con IL-1 β : $p= 0.779$).

El análisis multivariado mostró asociación entre el consumo subóptimo de cobre y aumento en el porcentaje de activación de los linfocitos TCD4+ ($\beta 2.1$, IC95%: 0.55 – 3.97, $p= 0.009$) y TCD8+ ($\beta 2.02$, 0.56 – 3.48, $p= 0.007$). Se observó el mismo patrón para el consumo subóptimo de vitamina E ($\beta 1.71$, 0.08 – 3.35, $p= 0.040$) y de ácidos grasos-O3 ($\beta 1.64$, 0.05 – 3.22, $p= 0.043$); en cuanto a magnesio y vitamina A no se observaron medidas de asociación significativas para %TCD4+, %TCD8+, IL-1 β , IL-6 y TNF- α (magnesio: $p= 0.809$, $p= 0.283$, $p= 0.237$, $p= 0.225$, $p= 0.155$; vitamina A: $p= 0.075$, $p= 0.102$, $p= 0.710$, $p= 0.960$, $p= 0.766$; cobre, IL-1 β : $p= 0.813$, IL-6: $p= 0.940$ y TNF- α : $p=0.829$; vitamina E, %TCD8+: $p= 0.638$ e IL-1 β : $p= 0.863$; finalmente ácidos grasos-O3, %TCD8+ $p= 0.751$, IL-1 β : $p= 0.375$, IL-6: $p= 0.961$ y TNF- α : $p= 0.887$); los datos se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Asociación del consumo micronutricional con marcadores inmunológicos de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral

Nutriente	Evaluaciones inmunológicas	Tipo de consumo			β CS/CO	P
		Subóptimo	Óptimo	p		
	mg/día	≤ 329	> 330			
Magnesio	Activación CD4 (%)	5.63 (3.74 - 7.07)	4.51 (3.32 - 6.85)	0.503	0.17 (-1.26 - 1.61)	0.809
	Activación CD8 (%)	5.20 (2.84 - 13)	3.59 (1.95 - 8.62)	0.104	1.53 (-1.30 - 4.37)	0.283
	IL-1 (pg/mL) ^b	3.97 (1.87 - 5.86)	4.78 (2.53 - 7.65)	0.344	-5.52 (-14.57 - 3.71)	0.237
	IL-6 (pg/mL) ^b	4.64 (1.95 - 9.16)	2.95 (2.45 - 5.29)	0.955	-11.97 (-31.61 - 7.67)	0.225
	TNFα (pg/mL) ^b	9.83 (3.52 - 16.78)	16.2 (6.21 - 29.49)	0.226	-25.89 (-61.98 - 10.20)	0.155
		mg/día	≤ 0.69	> 0.70		
Cobre	Activación CD4 (%)	6.80 (5.26 - 8.14)	4.63 (3.4 - 4.63)	0.014	2.17 (0.55 - 3.97)	0.009
	Activación CD8 (%)	6.80 (5.26 - 8.14)	4.63 (3.4 - 4.63)	0.014	2.02 (0.56 - 3.48)	0.007
	IL-1 (pg/mL) ^b	3.8 (3.11 - 8.74)	4.28 (2.03 - 6.38)	0.641	1.22 (-9.17 - 11.62)	0.813
	IL-6 (pg/mL) ^b	2.42 (1.95 - 9.69)	3.91 (2.42 - 8.16)	0.800	0.84 (-21.54 - 23.22)	0.940
	TNFα (pg/mL) ^b	8.02 (2.39 - 20.2)	9.83 (5.32 - 26.51)	0.453	-4.45 (-45.84 - 36.94)	0.829
		RAE/día	≤ 624	> 625		
Vitamina A	Activación CD4 (%)	5.81 (3.7 - 7.96)	4.15 (3.41 - 5.99)	0.077	1.35 (-0.14 - 2.85)	0.075
	Activación CD8 (%)	5.2 (2.94 - 11.1)	3.07 (1.99 - 7.08)	0.070	2.48 (-0.50 - 5.48)	0.102
	IL-1 (pg/mL) ^b	3.8 (1.81 - 6.7)	5.08 (3.69 - 8.18)	0.251	-1.87 (-12.04 - 8.2)	0.710
	IL-6 (pg/mL) ^b	2.95 (1.95 - 9.69)	4.4 (1.93 - 5.35)	0.989	0.53 (-21.35 - 22.43)	0.960
	TNFα (pg/mL) ^b	9.83 (3.52 - 22.78)	13.36 (4.02 - 33.38)	0.430	-5.99 (-46.47 - 34.48)	0.766
		mg/día	≤ 11	> 12		
Vitamina E	Activación CD4 (%)	5.72 (3.84 - 7.83)	3.74 (3.29 - 5.99)	0.023	1.71 (0.08 - 3.35)	0.040
	Activación CD8 (%)	5.02 (2.19 - 10.95)	4.64 (3.08 - 8.99)	0.966	0.79 (-2.56 - 4.14)	0.638
	IL-1 (pg/mL) ^b	4.14 (2.03 - 7.17)	4.11 (2.17 - 6.52)	0.779	-0.97 (-12.31 - 10.36)	0.863
	IL-6 (pg/mL) ^b	2.95 (1.95 - 6.06)	9.15 (4.88 - 16.53)	0.017	-5.03 (-29.37 - 19.29)	0.667
	TNFα (pg/mL) ^b	6.21 (2.95 - 20.2)	22.33 (12.2 - 29.49)	0.024	-6.71 (-51.79 - 38.36)	0.765
		g/día	≤ 1.5	> 1.6		
Ácidos grasos	Activación CD4 (%)	5.81 (3.7 - 7.35)	3.80 (3.11 - 5.16)	0.034	1.64 (0.05 - 3.22)	0.043
	Activación CD8 (%)	5.02 (2.22 - 10.8)	4.5 (2.79 - 8.26)	0.866	0.55 (-2.91 - 4.01)	0.751
	IL-1 (pg/mL) ^b	4.02 (1.93 - 6.52)	6.84 (4.38 - 20.4)	0.149	-6.79 (-22.05 - 8.47)	0.375
	IL-6 (pg/mL) ^b	3.19 (1.95 - 7.70)	8.85 (3.67 - 14.92)	0.211	-0.80 (-33.98 - 32.37)	0.961
	TNFα (pg/mL) ^b	9.83 (4.02 - 22.78)	29.76 (6.82 - 46.95)	0.357	-4.35 (-65.73 - 57.03)	0.887

Los valores representan mediana (p25-p75); EIC: Extremo inferior de consumo; ESC: Extremo superior de consumo; CS: consumo subóptimo; CO: consumo óptimo. b: subgrupo de 46 sujetos. Set de ajuste para β : años diagnóstico VIH, años tratamiento VIH, consumo de alcohol, consumo de drogas, consumo tabaco, edad y tiempo ejercicio. Los valores resaltados muestran $p < 0.05$.

En el análisis con por terciles de ingesta micronutricional presentados en la tabla 10, en los extremos inferiores de consumo se observó mayor porcentaje activación de los linfocitos TCD8+ para magnesio ($p = 0.006$) y cobre ($p = 0.026$); mayor porcentaje activación de los linfocitos TCD4+ en vitamina A ($p = 0.011$) y cobre ($p = 0.045$); menor concentración de TNF- α para magnesio ($p = 0.028$) e IL-6 en vitamina E ($p = 0.049$). No se observaron diferencias con respecto al consumo de ácidos grasos-O3 para ninguna evaluación inmunológica (%TCD4+, $p = 0.086$; %TCD8+, $p = 0.162$; IL-1 β , $p = 0.826$; IL-6, $p = 0.895$ y TNF- α $p = 0.982$); en magnesio con %TCD4+ ($p = 0.187$), IL-1 β ($p = 0.891$) y IL-6 ($p = 0.845$); cobre e IL-1 β ($p = 0.999$),

IL-6 ($p= 0.929$) y TNF- α ($p= 0.327$); vitamina A y %TCD8+ ($p= 0.099$), IL-1 β ($p= 0.971$), IL-6 ($p= 0.600$) y TNF- α ($p= 0.985$); y finalmente, vitamina E con %TCD4+ ($p= 0.973$), %TCD8+ ($p= 0.150$), IL-1 β ($p= 0.850$) y TNF- α ($p= 0.924$).

Tabla 10. Asociación por terciles del consumo micronutricional con marcadores inmunológicos de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral

Nutriente	Evaluaciones inmunológicas	Tipo de consumo			β EIC-T/ESC-T	P
		EIC-T	ESC-T	P		
Magnesio	mg/día	157 (120 - 178)	370 (342 - 402)			
	Activación CD4 (%)	5.94 (3.99 - 8.02)	4.63 (3.06 - 6.94)	0.187	0.67 (- 1.58 - 2.93)	0.550
	Activación CD8 (%)	6.84 (3.13 - 13.7)	2.98 (1.75 - 5.57)	0.006	3.54 (-0.46 - 7.56)	0.081
	IL-1 (pg/mL) ^b	4.47 (3.45 - 8.3)	4.78 (2.33 - 7.91)	0.891	-1.44 (-15.85 - 12.97)	0.838
	IL-6 (pg/mL) ^b	3.66 (1.95 - 8.23)	3.19 (2.69 - 8.88)	0.845	-2.12 (-33.95 - 29.71)	0.892
	TNFa (pg/mL) ^b	5.72 (2.39 - 11.6)*	21.04 (6.21 - 29.49)	0.028	-12.70 (-71.22 - 45.82)	0.658
Cobre	mg/día	0.64 (0.47 - 0.8)	1.59 (1.27 - 1.86)			
	Activación CD4 (%)	6.89 (5.26 - 8.37)	6.09 (3.4 - 6.77)	0.045	-0.84 (-1.93 - 2.89)	0.329
	Activación CD8 (%)	6.84 (4.16 - 13.6)	3.08 (1.75 - 10.1)	0.026	-0.93 (-3.15 - 1.28)	0.400
	IL-1 (pg/mL) ^b	4.14 (3.11 - 7.86)	4.28 (2.13 - 7.65)	0.999	2.53 (-4.51 - 9.57)	0.466
	IL-6 (pg/mL) ^b	4.88 (1.95 - 9.69)	3.91 (2.95 - 7.7)	0.929	7.05 (-8.27 - 22.38)	0.352
	TNFa (pg/mL) ^b	9.83 (3.52 - 20.2)	16.30 (5.72 - 29.49)	0.327	16.52 (-11.82 - 44.87)	0.241
Vitamina A	RAE/día	209 (123 - 253)	710 (589 - 1301)			
	Activación CD4 (%)	6.6 (5.05 - 8.79)	4.65 (3.53 - 6.99)	0.011	0.29 (-1.58 - 2.18)	0.749
	Activación CD8 (%)	5.09 (2.84 - 13.6)	6.12 (2.94 - 10.8)	0.099	2.64 (-0.71 - 5.99)	0.119
	IL-1 (pg/mL) ^b	4.02 (1.81 - 7.96)	4.42 (2.53 - 6.52)	0.971	-1.32 (-7.53 - 4.89)	0.663
	IL-6 (pg/mL) ^b	2.69 (1.95 - 10.09)	4.88 (2.95 - 5.83)	0.600	-1.43 (-13.50 - 10.63)	0.807
	TNFa (pg/mL) ^b	9.83 (2.95 - 24.84)	9.83 (4.92 - 29.49)	0.985	-7.91 (-22.30 - 6.46)	0.266
Vitamina E	mg/día	2.7 (1.6 - 3.4)	12.02 (9.2 - 16.8)			
	Activación CD4 (%)	5.24 (3.91 - 7.07)	5.69 (3.29 - 7.35)	0.973	0.29 (-1.15 - 2.18)	0.749
	Activación CD8 (%)	5.31 (2.22 - 11.1)	4.98 (3.08 - 10.8)	0.150	-0.83 (-4.14 - 2.46)	0.611
	IL-1 (pg/mL) ^b	4.45 (2.53 - 7.65)	4.28 (2.15 - 6.85)	0.850	-1.32 (-7.53 - 4.89)	0.663
	IL-6 (pg/mL) ^b	2.45 (1.95 - 8.63)	5.32 (3.91 - 13.38)	0.049	-1.43 (-13.50 - 10.63)	0.807
	TNFa (pg/mL) ^b	7.77 (2.39 - 11.6)	12.78 (5.72 - 26.51)	0.924	-7.91 (-22.30 - 6.46)	0.266
Ácidos grasos	g/día	0.36 (0.23 - 0.44)	1.48 (0.98 - 2.33)			
	Activación CD4 (%)	5.44 (3.99 - 8.02)	4.4 (3.06 - 6.45)	0.086	1.62 (- 0.25 - 3.05)	0.089
	Activación CD8 (%)	5.2 (2.84 - 13)	3.97 (2.04 - 8.99)	0.162	1.93 (- 1.59 - 5.45)	0.274
	IL-1 (pg/mL) ^b	4.28 (3.11 - 7.65)	2.53 (1.47 - 5.7)	0.826	-2.12 (-6.84 - 2.60)	0.362
	IL-6 (pg/mL) ^b	2.95 (2.4 - 7.7)	2.95 (1.93 - 14.29)	0.895	2.40 (-5.45 - 10.26)	0.531
	TNFa (pg/mL) ^b	8.02 (2.39 - 20.2)	12.2 (6.21 - 29.49)	0.982	3.12 (-7.16 - 13.40)	0.535

Los valores representan mediana (p25-p75); EIC: Extremo inferior de consumo; ESC: Extremo superior de consumo; b: subgrupo de 46 sujetos. Set de ajuste para β : años diagnóstico VIH, años tratamiento VIH, consumo de alcohol, consumo de drogas, consumo tabaco, edad y tiempo ejercicio; T: tercil; *: T2. Los valores resaltados muestran $p < 0.05$.

Con relación a los análisis de asociación, en la tabla 10 se presentan coeficientes β de modelos multivariados y ajustados, dichas medidas de asociación no mostraron significativos para ninguno de los micronutrientes de acuerdo al consumo por terciles con evaluaciones inmunológicas (para %TCD4+, %TCD8+, IL-1 β , IL-6 y

TNF- α ; magnesio: $p= 0.550$, $p= 0.081$, $p= 0.838$, $p= 0.892$, $p= 0.658$; cobre: $p= 0.329$, $p= 0.400$, $p= 0.466$, $p= 0.352$, $p= 0.241$; vitamina A: $p= 0.329$, $p= 0.400$, $p= 0.466$, $p= 0.352$, $p= 0.241$; vitamina E, $p= 0.749$, $p= 0.611$, $p= 0.663$, $p= 0.807$, $p= 0.266$; y ácidos grasos-O3: $p= 0.089$, $p= 0.274$, $p= 0.362$, $p= 0.531$, $p= 0.535$, de acuerdo al orden de las evaluaciones inmunológicas previamente mencionado).

El análisis restante por cuartiles de la ingesta micronutricional y su asociación con las evaluaciones inmunológicas (tabla 11); en el extremo inferior de consumo se observó mayor porcentaje de activación de TCD4+ con vitamina A ($p= 0.010$) y ácidos grasos-O3 ($p= 0.048$); efecto similar se observó en %TCD8+ únicamente para vitamina A ($p= 0.014$). En cuanto al resto de micronutrientes, no se observó diferencia para %TCD4+ en magnesio, cobre y vitamina E ($p= 0.501$, $p= 0.067$ y $p= 0.218$); así mismo para %TCD8+ con cobre, vitamina E y ácidos grasos-O3 ($p= 0.060$, $p= 0.792$, 0.349).

Con respecto IL-6 y TNF- α , mayor concentración fue observada en los extremos superiores de consumo de vitamina E (Q2 $p= 0.004$, $p= 0.009$, respectivamente) y cobre (Q2 $p= 0.038$, para TNF- α); para el resto de los micronutrientes los datos no mostraron diferencias en la concertaciones séricas de IL-1 β , IL-6 y TNF- α entre los extremos de consumo (magnesio: $p= 0.924$, $p= 0.889$, $p= 295$, cobre: $p= 0.978$ y $p= 0.989$ (IL-1 β y 6); vitamina A ($p= 0.738$, $p= 0.946$, $p= 0.737$; vitamina E: $p= 0.743$ (IL-1 β) y ácidos grasos: $p= 0.965$, $p= 0.948$, $p= 0.782$).

Finalmente, los análisis de asociación presentados en la tabla 11 mostraron únicamente coeficientes β significativos en el porcentaje de activación TCD4+ con vitamina A ($\beta -0.83$, IC95%: $-1.55,-0.11$, $p= 0.025$) y ácidos grasos-O3 ($\beta 3.16$, IC95%: $0.86 - 5.47$, $p= 0.009$); y TCD8+ con vitamina A ($\beta -1.55$, IC95%: $-2.99,-0.11$, $p= 0.036$). Para el resto de los micronutrientes y evaluaciones inmunológicas los coeficientes β no fueron significativos (%TCD4+, %TCD8+, IL-1 β , IL-6 y TNF- α ; magnesio: $p= 0.978$, $p= 0.147$, $p= 0.640$, $p= 0.582$, $p= 0.855$; cobre: $p= 0.776$, $p= 0.778$, $p= 0.539$, $p= 0.428$, $p= 0.222$; vitamina E, $p= 0.337$, $p= 0.706$, $p= 0.700$, $p=$

0.873, p= 0.180; para ácidos grasos-O3 excepto %TCD4+: p= 0.357, p= 0.180, p= 0.456, p= 0.896; y finalmente, para vitamina A únicamente las citocinas inflamatorias: p= 0.486, p= 0.405, p= 0.527).

Tabla 11. Asociación por cuartiles del consumo micronutricional con marcadores inmunológicos de personas que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral

Nutriente	Evaluaciones inmunológicas	Tipo de consumo			β EIC-Q/ESC-Q	P
		EIC-Q	ESC-Q	P		
Magnesio	mg/día	146 (118 - 169)	395 (367 - 409)			
	Activación CD4 (%)	6.26 (3.99 - 8.02)	5.81 (3.24 - 8.02)	0.501	-0.04 (-3.08 - 2.99)	0.978
	Activación CD8 (%)	9.74 (2.94 - 13.7)	3.08 (1.92 - 8.99)	0.044	3.80 (-1.43 - 9.04)	0.147
	IL-1 (pg/mL) ^b	3.8 (3.11 - 7.86)	4.49 (2.53 - 7.65)	0.924	4.26 (-14.80 - 23.33)	0.640
	IL-6 (pg/mL) ^b	4.88 (1.95 - 8.69)	2.95 (2.45 - 5.29)	0.889	11.10 (-30.97 - 53.17)	0.582
	TNFa (pg/mL) ^b	6.21 (3.52 - 20.2)	15.85 (6.21 - 29.49)	0.295	7.07 (-73.82 - 87.97)	0.855
Cobre	mg/día	0.58 (0.42 - 0.65)	1.68 (1.5 - 1.97)			
	Activación CD4 (%)	6.26 (5.26 - 8.02)	5.81 (3.59 - 6.61)	0.067	0.33 (-2.06 - 2.73)	0.776
	Activación CD8 (%)	7.12 (3.13 - 13.6)	3.08 (1.75 - 8.99)	0.060	0.79 (-4.96 - 6.56)	0.778
	IL-1 (pg/mL) ^b	3.97 (3.11 - 8.3)	4.48 (2.17 - 7.65)	0.978	-6.44 (-28.12 - 15.24)	0.539
	IL-6 (pg/mL) ^b	3.66 (1.95 - 8.23)	2.95 (2.45 - 5.83)	0.989	-18.09 (-65.05 - 28.86)	0.428
	TNFa (pg/mL) ^b	9.83 (3.52 - 13.36)**	29.29 (9.83 - 30.13)	0.038	-51.55 (-137.31 - 34.20)	0.222
Vitamina A	RAE/día	181.6 (121 - 216.3)	917 (700 - 1326)			
	Activación CD4 (%)	6.77 (5.26 - 8.79)	4.4 (3.59 - 6.11)	0.010	-0.83 (-1.55 - -0.11)	0.025
	Activación CD8 (%)	5.57 (3.13 - 13.6)	2.33 (1.92 - 6.36)	0.014	-1.55 (-2.99 - -0.11)	0.036
	IL-1 (pg/mL) ^b	3.85 (1.81 - 8.93)	5.08 (3.69 - 6.7)	0.738	-1.87 (-7.44 - 3.68)	0.486
	IL-6 (pg/mL) ^b	2.69 (2.17 - 15.83)	4.4 (2.45 - 5.29)	0.946	-4.92 (-17.08 - 7.24)	0.405
	TNFa (pg/mL) ^b	9.83 (4.86 - 34.65)	9.83 (4.02 - 2.49)	0.737	-7.18 (-30.61 - 16.25)	0.527
Vitamina E	mg/día	2.3 (1.4 - 2.8)	14.6 (11.9 - 19.3)			
	Activación CD4 (%)	5.26 (3.99 - 8.14)	4.4 (3.29 - 6.61)	0.218	0.89 (-0.98 - 2.77)	0.337
	Activación CD8 (%)	5.2 (2.84 - 9.74)	4.98 (3.38 - 9.93)	0.792	-0.73 (-4.68 - 3.22)	0.706
	IL-1 (pg/mL) ^b	4.45 (1.81 - 7.86)	4.14 (2.17 - 6.52)	0.743	-1.41 (-9.14 - 6.31)	0.700
	IL-6 (pg/mL) ^b	2.4 (1.72 - 2.95)**	5.83 (4.88 - 16.53)	0.004	1.08 (13.15 - 15.32)	0.873
	TNFa (pg/mL) ^b	7.37 (2.39 - 11.6)	22.78 (12.2 - 30.13)	0.009	-8.95 (-22.57 - 4.66)	0.180
Ácidos grasos	g/día	0.34 (0.21 - 0.4)	1.74 (1.02 - 2.48)			
	Activación CD4 (%)	6.26 (4.46 - 8.14)	4.07 (3.02 - 6.92)	0.048	3.16 (0.86 - 5.47)	0.009
	Activación CD8 (%)	5.02 (2.84 - 13.6)	4.30 (2.12 - 9.05)	0.349	2.11 (-2.50 - 6.73)	0.357
	IL-1 (pg/mL) ^b	4.28 (3.11 - 7.65)	4.49 (2.53 - 8.18)	0.965	-3.86 (-9.71 - 1.98)	0.180
	IL-6 (pg/mL) ^b	2.95 (2.4 - 7.7)	3.91 (2.45 - 4.88)	0.948	3.74 (6.64 - 14.13)	0.456
	TNFa (pg/mL) ^b	8.02 (2.39 - 20.2)	8.02 (2.39 - 29.49)	0.782	0.86 (-12.98 - 14.71)	0.896

Los valores representan mediana (p25-p75); EIC: Extremo inferior de consumo; ESC: Extremo superior de consumo; b: subgrupo de 46 sujetos. Set de ajuste para β : años diagnóstico VIH, años tratamiento VIH, consumo de alcohol, consumo de drogas, consumo tabaco, edad y tiempo ejercicio; Q: cuartil. **Q2 Los valores resaltados muestran p<0.05.

11. Discusión.

Dietas con consumo subóptimo de algunos grupos de alimentos como: frutas, cereales, nueces, semillas, vegetales, fibra, ácidos grasos-O3 y legumbres han sido atribuidas a muertes por enfermedades cardiovasculares y diabetes. La dieta es considerada un potencial factor modificable para el desarrollo de enfermedades metabólicas a nivel mundial¹⁸.

La calidad de la dieta en personas con VIH se encuentra comprometida por factores: psicológicos (atención y manejo de la enfermedad / diagnóstico), sociales (discriminación) y clínicos (atribuidos a efectos secundarios al TAR: episodios diarreicos, incremento del estado inflamatorio y disminución en la absorción de micronutrientes a nivel intestinal). Estudios centrados en esta área son requeridos para atender esta necesidad nutricional debido a la continua vulnerabilidad por la que cursan las PCVIH en el transcurso de la enfermedad y reducir la cantidad de factores asociados al desarrollo de enfermedades y/o comorbilidades⁸⁸.

En el presente trabajo nos enfocamos en analizar el consumo micronutricional de personas que viven con VIH en tratamiento antirretroviral y su asociación con la presencia de alteraciones metabólicas y marcadores inmunológicos de interés clínico. Este interés surge ante la necesidad a nivel mundial para la adecuación de las guías nutricionales para la atención de personas que viven en dichas condiciones y cursan con características fisiológicas específicas¹⁴. Al conocer las propiedades inmunomoduladoras y bioquímicas de magnesio, cobre, vitamina A y E, ácidos grasos-O3 y su participación en diversos procesos metabólicos e inmunológicos, es importante comprender como su deficiencia podría asociarse con el desarrollo de enfermedades metabólicas y alteración en marcadores inmunológicos en las PCVIH bajo tratamiento antirretroviral.

Son escasos los reportes que describen el estado nutricional, enfermedades y/o comorbilidades con las que cursan las PCVIH en tratamiento en México; por ello, estrategias de bajo costo y seguras como lo es el análisis del estado nutricional (macro

y micronutrientes) podrían ser consideradas como alternativas para el manejo y seguimiento con el propósito de mejorar la calidad de vida de PCVIH.

El primer objetivo del presente trabajo fue el determinar la prevalencia de deficiencia de magnesio, cobre, ácidos grasos-O3, vitamina A y E en PCVIH bajo tratamiento antirretroviral. Dichos micronutrientes fueron elegidos en primer lugar por la importancia en diversos procesos metabólicos y bioquímicos descritos en el marco teórico y, segundo lugar por la falta de información con respecto al estado nutricional de población general en los reportes de las Encuestas Nacionales de Salud.

Para determinar dicha prevalencia de deficiencia se utilizó la información recolectada en recordatorios de alimentos que fueron analizados con guías nutricias de referencia^{35,46,60,84}. Estas herramientas han sido utilizadas ampliamente y adaptadas para su uso en diversos estudios de epidemiología nutricional por la capacidad de analizar múltiples nutrimentos (macro y micronutrientes), por un menor costo sobre la cuantificación unitaria y la accesibilidad a la información frente a la cuantificación en diversos tipos de muestras biológicas.

En nuestros resultados observamos consumo subóptimo en magnesio, ácidos grasos-O3, vitamina A y vitamina E. Con respecto a la deficiencia de vitamina A entre los PCVIH, en estudios anteriores se había informado una prevalencia de entre 11 a 60%, nuestros resultados mostraron 15 puntos porcentuales por arriba a lo reportado en las Encuestas Nacionales de Salud -México quienes reportan que la población mexicana tiene un consumo subóptimo del 60%¹⁹. La diferencia podría estar dada por las múltiples variables por las que cursan las PCVIH y que fueron descritas previamente. Caso similar ocurre con los resultados de magnesio, reportes previos en PCVIH en TAR informan un consumo subóptimo del 30 al 68%, nuestros datos mostraron consumo deficiente del 67%; sin embargo, los datos en población mexicana informan un consumo subóptimo únicamente del 30%¹⁹. Para vitamina E el intervalo previamente reportado es de 9-91%^{11,17,32,43,44} en PCVIH, debido a su amplitud podría ser la razón por la que nuestro valor de 79% estaría incluido.

Por otra parte, dos casos importantes ocurren con los micronutrientes restantes; para ácidos grasos-O3, pese a la importancia por su actividad biológica descrita en la sección de marco teórico no han sido evaluados y reportados tanto en las Encuestas Nacionales de Salud y/o en reportes por otros colaboradores en sus estudios con PCVIH; sin embargo, ha sido reportado que la región latinoamericana tiene un consumo subóptimo comparado con otras regiones del mundo que mantienen una dieta con fuentes altas de este nutrimento¹⁸; destacamos que la prevalencia de consumo subóptimo de ácidos grasos-O3 fue la más alta de nuestro trabajo con un 82%.

Adicionalmente, el cobre fue el micronutriente que presentó la menor prevalencia de consumo subóptimo (21%); resulta interesante por el hecho de que las fuentes con mayor aporte de cobre son las nueces y semillas, siendo México quien tiene el reporte de menor ingesta de estos alimentos a nivel mundial¹⁸; futuros estudios deberían centrarse en si la ingesta equivalente a las concentraciones circulantes en el organismo, e incluso evaluar interacciones con otros nutrimentos y competitividad por receptores como ya ha sido reportado con otros micronutrientes³⁴.

Asimismo, se realizaron diversas evaluaciones bioquímicas con la finalidad de categorizar a nuestra población de acuerdo con la presencia o no, de alteraciones metabólicas para conocer la prevalencia en nuestro estudio. Observamos que las alteraciones metabólicas más prevalentes fueron obesidad (57%), hipertrigliceridemia (29%), dislipidemia (15%), y en un menor grado prediabetes (9%). Cabe mencionar que todas ellas han sido descritas en la PCHIV en tratamiento y han sido descritas como factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares; sin embargo, para PCVIH en México se desconoce la distribución de las enfermedades, comorbilidades y principales causas de muerte.

Con respecto a la obesidad la prevalencia reportada en las Encuestas Nacionales de Salud para hombres mexicanos entre los 20 y 70 años es del 31%⁸⁹; es decir,

nuestros datos mostraron que PCVIH en tratamiento con 26 puntos porcentuales por arriba con respecto a población abierta. La hipertrigliceridemia ha sido reportada en población general en un 57% situándose por arriba del observado en nuestros resultados (40%), diferencias similares ocurrieron con alteraciones bioquímicas en colesterol-HDL (52% población general vs 47%) y colesterol-LDL (80% población general vs 87%)⁹⁰.

Para hipertensión arterial no fueron observadas alteraciones y con relación a prediabetes la prevalencia fue del 9%; dichas alteraciones metabólicas que han sido descritas en esta PCVIH en tratamiento en mayor prevalencia (hipertensión: 21-23% y diabetes: 48%). Pese lo anterior, consideramos oportuno resaltar la importancia de nuestros resultados debido a que en población general la quinta causa de muerte en hombres mexicanos entre 35 y 44 años (considerando la edad mediana de nuestro estudio) fue diabetes y en tercer lugar enfermedades cardiovasculares⁹¹.

Si bien las prevalencias en hipertrigliceridemia, colesterolemia e hipertensión arterial no fueron las esperadas de acuerdo con la bibliografía ^{3-6,44,71,74,78-80}; como grupo de trabajo reconocemos que esto podría ser efecto del sesgo de selección declarado al final de este documento, debido a que los resultados presentados estarían representando aquellos PCVIH en tratamiento que desconocían su estado metabólico y no la prevalencia real de PCVIH con comorbilidades. Sin embargo, los datos utilizados como referencia y comparación son fuente de diversos estudios epidemiológicos que pertenecen a poblaciones diferentes a la mexicana (tabla 2) y, por lo tanto, diversos factores influyen en el reporte de sus prevalencias como son: zona geográfica, estilo de vida, nivel socioeconómico, sistema de salud y sistema de registro clínicos.

Otro hallazgo relevante en nuestro estudio fue que la presencia de alteraciones metabólicas es independiente a los antecedentes clínicos y calidad de la dieta de las personas PCVIH en tratamiento (tabla 5). Únicamente observamos que la presencia de obesidad podría estar dado por el tiempo de actividad física diaria y que en la

dislipidemia la edad podría ser uno de los posibles factores que intervengan en su desarrollo; sin embargo, la ingesta de calorías, carbohidratos, azúcares y micronutrientes no resultó diferente entre aquellos con alteraciones metabólicas contra aquellos que no presentaron ninguna alteración. Nosotros consideramos que la presencia de obesidad, hipertrigliceridemia y dislipidemia podría ser atribuida a otros factores (estado inflamatorio crónico, actividad inmunológica aumentada e incluso mecanismos del virus y TAR que aún no han sido descritos en su totalidad⁷²) que deben ser evaluados a futuro en PCVIH.

Retomando el tema de multimorbilidad, a partir de nuestros datos podemos rescatar que al menos el 45% de la población cursaba con dos alteraciones metabólicas, comparado con estudios que reportan en PCVIH en tratamiento una prevalencia cercana al 20%⁷⁷ en un grupo similar al nuestro con respecto a la edad; lo anterior, nos posiciona en un estado de alerta por la aproximación a las proyecciones del 2030 con 84% de multimorbilidad para esta tipo de población.

Posteriormente estudiamos la asociación entre el consumo micronutricional de: magnesio, cobre, ácidos grasos-O3, vitamina A y E con la presencia de alteraciones metabólicas: hipertrigliceridemia, dislipidemia y obesidad. Nuestros análisis epidemiológicos no mostraron probabilidad de presentar alteraciones metabólicas dado que tienen consumo subóptimo de alguno de los micronutrientes evaluados (tabla 6). Si bien los valores de ingesta micronutricional utilizados para la evaluar el tipo de consumo (consumo subóptimo y consumo óptimo) corresponden a población adulta de acuerdo con guías internacionales, los requerimientos energéticos, nutricionales y biológicos para PCHIV específicamente no son considerados en dichas guías y, para los cuales se ha explicado anteriormente se encuentran comprometidos debido a la inflamación crónica y la replicación viral residual.

Con la finalidad de analizar los extremos de consumo (extremo inferior vs extremo superior de consumo), se analizaron dividiendo el consumo micronutricional en

terciles (tabla 7) y cuartiles (tabla 8); ambos análisis no mostraron OR válidos y significativos. Sin embargo, en el análisis por cuartiles observamos que el consumo de cobre <0.58 mg/día (CO > 0.70) y de magnesio <146 mg/día (CO >330) mostraron mayor porcentaje de grasa que permitió categorizar a los participantes con obesidad, alteración que se encuentra altamente relacionada y es antecedente de otras alteraciones metabólicas como diabetes e hipertensión³⁸. Estos datos resultan relevantes al poder establecer un valor para el cual se observan efectos biológicos ante el consumo subóptimo de algún micronutriente, los cuales se encuentran 50% por debajo de las recomendaciones para población general.

Finalmente, estudiamos la asociación entre el consumo de micronutrientes clave con marcadores inmunológicos de interés clínico como la activación de los linfocitos T CD4+, T CD8+ y la concentración de citocinas proinflamatorias. Los análisis mostraron que el consumo subóptimo de cobre (<0.69 mg/día) asociado un mayor porcentaje de activación de linfocitos TCD4+ y TCD8+; para vitamina E (<11 mg/día) y ácidos grasos (1.5 g/día) lo observamos únicamente con porcentaje de TCD4+. El efecto únicamente se mantuvo en el análisis por cuartiles para ácidos grasos para el cual incluso duplica el efecto para consumo inferiores a 0.34 g/día. Interesantemente, en vitamina A pese a que el análisis bivariado muestra mayor porcentaje de activación de linfocitos TCD4+ y TCD8+ en consumos inferiores a 181 RAE/día, el análisis múltiple y ajustado mostró una asociación directamente proporcional significativa, con un decremento en el porcentaje de activación ante el consumo subóptimo de dicho micronutriente. Este efecto y específicamente para vitamina A es destacable, anteriormente se ha asociado que el consumo en extremo (inferior y superior) con menor probabilidad de sobrevida en PCVIH⁵⁹.

Adicionalmente, las asociaciones con IL-1 β , IL-6 y TNF- α no fueron significativas; sin embargo, estos datos deben ser analizados bajo reserva debido a la posible falta de ensayos inmunológicos para completar el análisis de los 72 sujetos. Como se muestra en la tabla 2 los análisis de asociación de micronutrientes y marcadores inmunológicos han sido descritos escasamente y con resultados no concluyentes;

debido a la diversidad con respecto a diseño, población y cuantificación de micronutrientes resulta complicado hacer análisis comparativos.

Para finalizar consideramos que es importante reconocer las limitaciones de nuestro estudio, como fue mencionado en diferentes apartados, el presente trabajo corresponde a un estudio trasversal y con ello las limitaciones inherentes al diseño (temporalidad y la imposibilidad de establecer causalidad). Otras variables no evaluadas como el nivel socioeconómico podrían representar un potencial sesgo de selección por el tipo de población que es atendido en el INER. Adicionalmente, al estipular un tiempo de carga viral indetectable los participantes evaluados podrían tener tendencia por el autocuidado y seguimiento a su estado de salud. El estudio únicamente incluyó hombres para el estudio, por lo que los resultados descritos en este trabajo no podrían ser extrapolados a mujeres por la diferencia en requerimientos nutricionales, bioquímicos y hormonales; esto último se encuentra ligado a la baja representatividad de la población PCVIH en México, pues cerca de 100,000 PCVIH en tratamiento se encontraban registradas en el periodo que se realizó el reclutamiento de este trabajo⁹². Asimismo, el presente trabajo es el análisis basal de una cohorte debidamente registrada ante comités con otros intereses de investigación, por ello no fue posible aumentar el número de participantes y es la razón por la cual observaran intervalos de confianza amplios y la posible no significancia de las medidas de asociación.

Como fortalezas del trabajo, consideramos las herramientas y equipo operativo especializado para la recolección de la información nutrimental y las diversas evaluaciones metabólicas e inmunológicas; consideramos que nuestro estudio controló variables confusoras como fueron: el sexo, tiempo en tratamiento antirretroviral y carga viral; asimismo, el ajuste de variables para los análisis múltiples fue establecido por diagrama acíclico dirigido.

Este es el primer informe con participantes mexicanos que evalúan el estado nutricional y la prevalencia de deficiencia de magnesio, cobre, ácidos grasos-O3, vitamina A y E de PCVIH en tratamiento y analizan asociaciones de esta deficiencia

con la presencia de comorbilidades. Finalmente, consideramos la necesidad de diseñar futuros estudios que permitan evaluar a profundidad el estado nutricional de las personas PCVIH y establecer recomendaciones de ingesta para esta población específicamente; con ello, evaluar posibles asociaciones con el desarrollo de comorbilidades en esta población con la intención de usar intervenciones nutricias como estrategia para prevenirlas o tratarlas tempranamente y con ello mejorar su calidad de vida.

La evaluación nutricional de las PCVIH es una herramienta accesible que requiere ser implementada para el seguimiento clínico de esta población, con la intención de atender sus necesidades bioquímicas, inmunológicas y prevenir el desarrollo de comorbilidades y multimorbilidad.

12. Conclusión

En la población del presente estudio conformado por personas que viven con VIH en tratamiento, se observó una prevalencia de consumo subóptimo de ácidos grasos-O3 del 82%, magnesio 67%, cobre del 21% , vitamina A del 75% y vitamina E 79%. No se encontraron asociaciones entre el consumo subóptimo de dichos micronutrientes con las alteraciones metabólicas más prevalente de nuestro estudio: hipertrigliceridemia (40%), dislipidemia (15%) y obesidad (57%). Adicionalmente, el consumo de cobre <0.69 mg/día se asoció con un mayor porcentaje de activación de linfocitos TCD4+ y TCD8+; consumo <0.34 g/día de ácidos grasos-O3 y consumo <11 mg/día de vitamina E con mayor %TCD4+. Para vitamina A el consumo menor <181 RAE/día se asoció con menor %TCD4+.

13. Referencias bibliográficas

1. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics. Published 2021. Accessed October 9, 2021. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
2. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(1):15035. doi:10.1038/nrdp.2015.35
3. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2000;356(9239):1423-1430. doi:10.1016/S0140-6736(00)02854-3
4. Padilla IO, Moguel NR, Vargas AA, Briceño O. Implicaciones clínicas e inmunológicas de los micronutrientes durante la infección por VIH. *Rev Nutr Clínica y Metab.* 2020;3. doi:10.35454/rncm.v3n2.166
5. Fitch K, Grinspoon S. Nutritional and metabolic correlates of cardiovascular and bone disease in HIV-infected patients. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1721S-1728S. doi:10.3945/ajcn.111.012120
6. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(7):810-818. doi:10.1016/S1473-3099(15)00056-0
7. Broome CS, McArdle F, Kyle JAM, et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1):154-162. doi:10.1093/ajcn/80.1.154
8. Beck MA. Selenium and host defence towards viruses. *Proc Nutr Soc.* 1999;58(3):707-711. doi:DOI: 10.1017/S0029665199000920
9. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(6):1297-1299. doi:10.1093/ajcn/nqaa095
10. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* 2015;6(1):73-82. doi:10.3945/an.114.007575
11. Tang AM, Graham NMH, Semba RD, Saah AJ. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. *AIDS.* 1997;11(5). doi:10.1097/00002030-199705000-00009
12. Knox TA, Zafonte-Sanders M, Fields-Gardner C, Moen K, Johansen D, Paton N. Assessment of nutritional status, body composition, and human immunodeficiency virus associated morphologic changes. *Clin Infect Dis.* 2003;36(2):S63-S68. doi:10.1086/367560
13. Drain PK, Kupka R, Mugusi F, Fawzi WW. Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):333-345. doi:10.1093/ajcn/85.2.333
14. Forrester JE, Sztam KA. Micronutrients in HIV/AIDS: is there evidence to change the WHO 2003 recommendations? *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1683S-1689S. doi:10.3945/ajcn.111.011999
15. WHO. *Nutrient Requirements for People Living with HIV/AIDS.*; 2003.
16. Moreno T, Artacho R, Navarro M, Pérez A, Ruiz-López MD. Serum copper concentration in HIV-infection patients and relationships with other biochemical indices. *Sci Total Env.* 1998;217(1):21-26. doi:10.1016/S0048-

- 9697(98)00158-2
17. Baum MK, Shor-Ponser G, Bonvehi P, et al. Influence of HIV infection on vitamin status and requirements. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;669(1):165-173. doi:10.1111/j.1749-6632.1992.tb17097.x
 18. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019;393(10184):1958-1972. doi:10.1016/S0140-6736(19)30041-8
 19. Ramírez-Silva I, Rodríguez-Ramírez S, Barragán-Vázquez S, et al. Prevalence of inadequate intake of vitamins and minerals in the Mexican population correcting by nutrient retention factors, Ensanut 2016. *Salud Publica Mex.* 2020;62(5):521-531. doi:10.21149/11096
 20. Shivakoti R, Christian P, Yang W-T, et al. Prevalence and risk factors of micronutrient deficiencies pre- and post-antiretroviral therapy (ART) among a diverse multicountry cohort of HIV-infected adults. *Clin Nutr.* 2016;35(1):183-189. doi:10.1016/j.clnu.2015.02.002
 21. Amador-Licona N, Díaz-Murillo TA, Gabriel-Ortiz G, et al. Omega 3 fatty acids supplementation and oxidative stress in HIV-seropositive patients. A clinical trial. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151637-e0151637. doi:10.1371/journal.pone.0151637
 22. Freudenheim JL. Study design and hypothesis testing: issues in the evaluation of evidence from research in nutritional epidemiology. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(6):1315S-1321S. doi:https://doi.org/10.1093/ajcn/69.6.1315S
 23. Michels KB. Nutritional epidemiology—past, present, future. *Int J Epidemiol.* 2003;32(4):486-488. doi:10.1093/ije/dyg216
 24. Shim J-S, Oh K, Kim HC. Dietary assessment methods in epidemiologic studies. *Epidemiol Heal.* 2014;36(0):e2014009-0. doi:10.4178/epih/e2014009
 25. Kumanyika SK. Epidemiology of what to eat in the 21st Century. *Epidemiol Rev.* 2000;22(1):87-94. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a018030
 26. Boeing H. Nutritional epidemiology: New perspectives for understanding the diet-disease relationship? *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(5):424-429. doi:10.1038/ejcn.2013.47
 27. Chandrasekhar A, Gupta A. Nutrition and disease progression pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and post-HAART: can good nutrition delay time to HAART and affect response to HAART? *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1703S-1715S. doi:10.3945/ajcn.111.019018
 28. Valencia-Valero RG, Ortiz-Hernández L. Disponibilidad de alimentos en los hogares mexicanos de acuerdo con el grado de inseguridad alimentaria. *Salud Publica Mex.* 2014;56(2 SE-):154-164. doi:10.21149/spm.v56i2.7331
 29. Pérez-Salgado D, Compean-Dardón MS, Ortiz-Hernández L. Inseguridad alimentaria y adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH de México. *Cien Saude Colet.* 2017;22(2):543-551. doi:10.1590/1413-81232017222.10792016
 30. Lackner AA, Mohan M, Veazey RS. The Gastrointestinal Tract and AIDS Pathogenesis. *Gastroenterology.* 2009;136(6):1966-1978. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.071
 31. Rivera Flores RL. Apoyo nutricio en paciente crítico con VIH y alteraciones

- gastrointestinales. Published online 2014.
32. Singhal N, Austin J. A Clinical Review of Micronutrients in HIV Infection. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2002;1(2):63-75. doi:10.1177/154510970200100205
 33. Isaac R, Alex RG, Knox TA. Malabsorption in wasting HIV disease: diagnostic and management issues in resource-poor settings. *Trop Doct*. 2008;38(3):133-134. doi:10.1258/td.2008.080087
 34. Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. *Recomendaciones de Ingestión de Nutrimientos Para La Población Mexicana*. Médica Panamericana; 2009.
 35. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. The National Academies Press; 1997.
 36. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: Animal and human observations. *J Nutr Biochem*. 2004;15(12):710-716. doi:10.1016/j.jnutbio.2004.08.001
 37. Kostov K. Effects of magnesium deficiency on mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes: focusing on the processes of insulin secretion and signaling. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1351. doi:10.3390/ijms20061351
 38. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and Type 2 Diabetes: An Update. *Int J Diabetes Clin Res*. 2015;2(1):1-5. doi:0.4239/wjd.v6.i10.1152
 39. Cunha AR, Umbelino B, Correia ML, Neves MF. Magnesium and Vascular Changes in Hypertension. *Int J Hypertens*. 2012;2012:1-7. doi:10.1155/2012/754250
 40. C Del Gobbo L, Song Y, Poirier P, Dewailly E, Elin RJ, Egeland GM. Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese adults with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;9:11-13. doi:10.1186/1475-2840-11-23
 41. Chaudhary D, Sharma R, Bansal D. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review. *Biol Trace Elem Res*. 2010;134(2):119-129. doi:10.1007/s12011-009-8465-z
 42. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2020;143:1-9. doi:doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003
 43. Bogden JD, Baker H, Frank O, et al. Micronutrient status and human immunodeficiency virus (HIV) Infection. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;587(1):189-195. doi:https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb00146.x
 44. Allard JP, Arendt BM, Aghdassi E, Mohammed SS, Fung LY, Salit PJ and IE. Dietary intake and physical activity in a Canadian population sample of male patients with HIV infection and metabolic abnormalities. *Curr HIV Res*. 2008;6(1):82-90. doi:10.2174/157016208783571973
 45. ElZohary L, Weglicki WB, Chmielinska JJ, Kramer JH, Mak IT. Mg-supplementation attenuated lipogenic and oxidative/nitrosative gene expression caused by Combination Antiretroviral Therapy (cART) in HIV-1-transgenic rats. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210107-e0210107. doi:10.1371/journal.pone.0210107
 46. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum,*

- Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. The National Academies Press; 2001.
47. de Jesus JR, de Araújo Andrade T. Understanding the relationship between viral infections and trace elements from a metallomics perspective: implications for COVID-19. *Metallomics*. 2020;12(12):1912-1930. doi:10.1039/d0mt00220h
 48. Duncan A, Yacoubian C, Watson N, Morrison I. The risk of copper deficiency in patients prescribed zinc supplements. *J Clin Pathol*. 2015;68(9):723 LP - 725. doi:10.1136/jclinpath-2014-202837
 49. Razmandeh R, Nasli-Esfahani E, Heydarpour R, et al. Association of zinc, copper and magnesium with bone mineral density in Iranian postmenopausal women - a case control study. *J Diab Metab Dis*. 2014;13(43):1-6. doi:10.1186/2251-6581-13-43
 50. Lowe NM, Fraser WD, Jackson MJ. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? *Proc Nutr Soc*. 2002;61(2):181-185. doi:10.1079/PNS2002154
 51. Kaiser JD, Campa AM, Ondercin JP, Leoung GS, Pless RF, Baum MK. Micronutrient supplementation increases CD4 count in HIV-infected individuals on highly active antiretroviral therapy: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(5). doi:10.1097/01.qai.0000230529.25083.42
 52. Ball M. *Vitamins: Their Role in the Human Body*. Blackwell.; 2004. doi:10.1111/j.1365-2621.2005.01002.x
 53. Joseph C, Nota C, Fletcher JL, Maluenda AC, Green AC, Purton LE. Retinoic acid receptor γ regulates B and T lymphopoiesis via nestin-expressing cells in the bone marrow and thymic microenvironments. *J Immunol*. 2016;196(5):2132 LP - 2144. doi:10.4049/jimmunol.1501246
 54. Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin a supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):446-464. doi:10.1128/CMR.18.3.446-464.2005
 55. Kaio DJ, Rondo PH, Souza JM, Firmino VA, Alves LL, Segurado AA. Vitamin A and Beta-Carotene concentrations in adults with HIV/AIDS on highly active antiretroviral therapy. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2013;59(6):496-502. doi:10.3177/jnsv.59.496
 56. Cañete A, Cano E, Muñoz-Chápuli R, Carmona R. Role of vitamin A/retinoic acid in regulation of embryonic and adult hematopoiesis. *Nutrients*. 2017;9(2):159. doi:10.3390/nu9020159
 57. Jaruga P, Jaruga B, Gackowski D, et al. Supplementation with antioxidant vitamins prevents oxidative modification of DNA in lymphocytes of HIV-infected patients. *Free Radic Biol Med*. 2002;32(5):414-420. doi:doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00821-8
 58. Friis H. Micronutrient interventions and HIV infection: a review of current evidence. *Trop Med Int Heal*. 2006;11(12):1849-1857. doi:10.1111/j.1365-3156.2006.01740.x
 59. Tang AM, Graham NMH, Kirby AJ, McCall LD, Willett WC, Saah AJ. Dietary micronutrient intake and risk of progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected homosexual men. *Am J Epidemiol*. 1993;138(11):937-951.

- doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116814
60. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. The National Academies Press.; 2000.
 61. Sciences NA of. Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes, Vitamins. Nutrient Recommendations: Dietary Reference Intakes (DRI). Published 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56068/table/summarytables.t2/?report=objectonly>
 62. Jones CY, Tang AM, Forrester JE, et al. Micronutrient levels and HIV disease status in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy in the nutrition for healthy living cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(4). doi:10.1097/01.qai.0000243096.27029.fe
 63. de Souza Júnior O, Treitinger A, Baggio GL, et al. α -Tocopherol as an antiretroviral therapy supplement for HIV-1-infected patients for increased lymphocyte viability. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(4):376-382. doi:doi:10.1515/CCLM.2005.068
 64. Radzikowska U, Rinaldi AO, Çelebi Sözüner Z, et al. The influence of dietary fatty acids on immune responses. *Nutrients*. 2019;11(12). doi:10.3390/nu11122990
 65. Woods MN, Wanke CA, Ling P-R, et al. Effect of a dietary intervention and n-3 fatty acid supplementation on measures of serum lipid and insulin sensitivity in persons with HIV. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1566-1578. doi:10.3945/ajcn.2009.28137
 66. Rogero MM, Leão M de C, Santana TM, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radic Biol Med*. 2020;156(July):190-199. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005
 67. Fogacci F, Strocchi E, Veronesi M, Borghi C, Cicero AFG. Effect of Omega-3 polyunsaturated fatty acids treatment on lipid pattern of HIV patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Mar Drugs*. 2020;18(6):292. doi:10.3390/md18060292
 68. Jariwalla RJ, Lalezari J, Cenko D, et al. Restoration of blood total glutathione status and lymphocyte function following α -Lipoic acid supplementation in patients with HIV infection. *J Altern Complement Med*. 2008;14(2):139-146. doi:10.1089/acm.2006.6397
 69. Domingo P, Gallego-Escuredo JM, Fernández I, et al. Effects of docosahexanoic acid supplementation on inflammatory and subcutaneous adipose tissue gene expression in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy (cART). A sub-study of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cytokine*. 2018;105:73-79. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.02.008>
 70. Stradling C, Chen Y-F, Russell T, Connock M, Thomas GN, Taheri S. The effects of dietary intervention on HIV dyslipidaemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(6):e38121-e38121. doi:10.1371/journal.pone.0038121
 71. De Pádua CM, Braga LP, Pinto Mendicino CC. Adverse reactions to antiretroviral therapy: a prevalent concern. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e84-e84. doi:10.26633/RPSP.2017.84

72. Koethe JR, Lagathu C, Lake JE, et al. HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1):48. doi:10.1038/s41572-020-0181-1
73. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet.* 2014;384(9939):258-271. doi:10.1016/S0140-6736(14)60164-1
74. Beraldo Battistini TR, Saccardo Sarni RO, Suano de Souza FI, et al. Lipodystrophy, lipid profile changes, and low serum retinol and carotenoid levels in children and adolescents with acquired immunodeficiency syndrome. *Nutrition.* 2010;26(6):612-616. doi:https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.06.024
75. Morales DR, Moreno-Martos D, Matin N, McGettigan P. Health conditions in adults with HIV compared with the general population: A population-based cross-sectional analysis. *eClinicalMedicine.* 2022;47. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101392
76. Fontela C, Aguinaga A, Moreno-Iribas C, et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population. *Sci Rep.* 2020;10(1):8922. doi:10.1038/s41598-020-65841-0
77. Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, Naito T. Comorbidities and the use of comedications in people living with HIV on antiretroviral therapy in Japan: a cross-sectional study using a hospital claims database. *BMJ Open.* 2018;8(6):e019985. doi:10.1136/bmjopen-2017-019985
78. Bonnet F, Le Marec F, Leleux O, et al. Evolution of comorbidities in people living with HIV between 2004 and 2014: cross-sectional analyses from ANRS CO3 Aquitaine cohort. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):850. doi:10.1186/s12879-020-05593-4
79. Faintuch J, Soeters PB, Osmo HG. Nutritional and metabolic abnormalities in pre-AIDS HIV infection. *Nutrition.* 2006;22(6):683-690. doi:doi.org/10.1016/j.nut.2006.03.011
80. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2506-2512. doi:10.1210/jc.2006-2190
81. Jansson J, Wilson DP. Projected Demographic Profile of People Living with HIV in Australia: Planning for an Older Generation. Xu J, ed. *PLoS One.* 2012;7(8):e38334. doi:10.1371/journal.pone.0038334
82. Castellanos-Gutiérrez A, Sánchez-Pimienta TG, Batis C, Willett W, Rivera JA. Toward a healthy and sustainable diet in Mexico: where are we and how can we move forward? *Am J Clin Nutr.* 2021;113(5):1177-1184. doi:https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa411
83. Aparecida Silveira E, Falco MO, Santos AS, Noll M, de Oliveira C. Nutritional intervention reduces dyslipidemia, fasting glucose and blood pressure in people living with HIV/AIDS in antiretroviral therapy: A randomized clinical trial comparing two nutritional interventions. *Nutrients.* 2020;12(10). doi:10.3390/nu12102970
84. Sciences NA of. Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes, Total Water and Macronutrients. Nutrient

- Recommendations: Dietary Reference Intakes (DRI).
85. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625
 86. Committee ADAPP. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45(Supplement_1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
 87. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
 88. Martinelli Herrera M, Hernández Llanes N, Cortés Fuentes R, Sabines Torres JA. El consumo de alcohol y el VIH/sida. Comisión Nacional contra las Adicciones. Published 2020. <https://www.gob.mx/salud/conadic/articulos/el-consumo-de-alcohol-y-el-vih-sida#:~:text=El consumo de alcohol y otras drogas aumenta el riesgo,protección y uso de condón>
 89. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, Gaona- Pineda EB, Lazcano-Ponce E, Martínez-Barnette J, Alpuche-Arana C R-DJ. *Informe de Resultados de La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición - Continua COVID-19.*; 2021. <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2020/doctos/informes/ensanutCovid19ResultadosNacionales.pdf>
 90. Munguía-Miranda C, Sánchez-Barrera RG, Hernández-Saavedra D, Cruz López M. Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. *Salud Publica Mex*. 2008;50(5 SE-):375-382. <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6842>
 91. INEGI. *Estadística de Defunciones Registradas de Enero a Junio 2022*. Vol 600.; 2023. <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=7921>
 92. Perez Larios DF, Mendoza Rosales AB, Villegaz Valdez T, Morales Rodriguez MC, Rojas Ortiz JC, Bautista Bautista M. *Boletín de Atención Integral de Personas Con VIH / CENSIDA.*; 2023. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/828775/BOLET_N_VIH_MA_RZO_2023.pdf