



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1
"DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"

**"RELACION DE DÉFICIT DE VITAMINA D CON DETERIORO
NEUROCOGNITIVO ASOCIADO A VIH (HAND) EN PACIENTES
ADULTOS CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA CLINICA DE
SIDA DEL HGR °1 "DR. CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO".**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. OLGA TATIANA CARDENAS CARDONA

ASESORES DE TESIS:

DRA. SANDRA CARLOTA TREVIÑO PÉREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1
“DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO
DIRECTOR GENERAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1
DR. CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

DR. FELIPE ORTÍZ CONTRERAS
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1
DR. CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

DRA. SANDRA CARLOTA TREVIÑO PEREZ
TUTOR MEDICO Y METODOLÓGICO DE TESIS
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICOBIOLOGICAS, ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA ADSCRITO A LA CLINICA DE SIDA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1
“DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

DRA. MARIA GABRIELA LICEAGA CRAVIOTTO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA, JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1
“DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA
PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1
“DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION EN EPIDEMIOLOGIA CLINICA IMSS.
MTRO. EN SALUD PUBLICA Y CIENCIAS UNAM, POSDOCTORADO EN MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD DE YALE.
MIEMBRO DE COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MEXICO Y COLEGIO AMERICANO DE
MEDICOS.
MIEMBRO DE SOCIEDAD MEXICANA DE CARDIOLOGIA Y DE ASOCIACION DE
CARDIÓLOGOS CENTRO MEDICO “LA RAZA”.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 1
“DR CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

TITULO:

“RELACION DE DÉFICIT DE VITAMINA D CON DETERIORO NEUROCOGNITIVO ASOCIADO A VIH (HAND) EN PACIENTES ADULTOS CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA CLINICA DE SIDA DEL HGR °1 “DR. CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”.

Que presenta como proyecto de tesis para obtener la especialidad en Medicina Interna:

TESISTA:

DRA. OLGA TATIANA CARDENAS CARDONA

Médico residente de 4to año de Medicina Interna, Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, DF Sur.
Tel: 3310471907 Matrícula: 98376032
Correo electrónico: otati09@hotmail.com

**ASESOR MÉDICO Y
METODOLÓGICO:**

DRA. SANDRA CARLOTA TREVIÑO PEREZ

Médico Especialista en Medicina Interna, adscrito al servicio de Clínica de SIDA del Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, DF Sur.
Tel: 56 39 58 22 Matrícula:9809465
Correo electrónico: dratreveno@prodigy.net.mx

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3609** con número de registro **13 CI 09 014 189** ante COFEPRIS

H GRAL ZONA 1 CARLOS MC GREGOR, D.F. SUR

FECHA **09/01/2017**

DRA. SANDRA CARLOTA TREVIÑO PÉREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

RELACION DE DÉFICIT DE VITAMINA D CON DETERIORO NEUROCOGNITIVO ASOCIADO A VIH (HAND) EN PACIENTES ADULTOS CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA CLINICA DE SIDA DEL HGR °1 "DR. CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO".

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2017-3609-2

ATENTAMENTE

DR.(A). FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3609

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres por el apoyo incondicional, las palabras de aliento, su experiencia, amor y la forma en que me educaron y enseñaron a afrontar la vida. Agradezco estén aquí para compartir este logro.

A mis hermanos por apoyarme en todo momento, alentarme a ser mejor persona y profesionalista, su amor ayuda y compañía me han dado la confianza para andar en el camino.

A los amigos que me acompañaron, me apoyaron incondicionalmente y vivieron conmigo esta travesía.

A mi segunda casa la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto Mexicano del Seguro Social por abrirme las puertas y permitirme formar parte de su selecto grupo de Médicos Especialistas y brindarme una formación académica de primer nivel pero sobre todo con valores como el respeto, la humildad y el amor hacia mis pacientes.

A mis profesores titulares Dra. Liceaga, Dr. Escobedo, por sus enseñanzas a lo largo de estos cuatro años.

Al resto de médicos adscritos y residentes que sin duda han sido fundamentales y participes de mi formación como especialista.

A mi asesora Dra. Sandra Treviño que apoyó y guió mi proyecto de tesis.

A los médicos de la Clínica de SIDA, todos ellos sin excepción siempre dispuestos a apoyar esta investigación.

A los pacientes que participaron en este proyecto.

DIRECCION REGIONAL CENTRO
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MEDICAS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 "DR CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"
DIRECCIÓN
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título:

**"RELACION DE DÉFICIT DE VITAMINA D CON DETERIORO
NEUROCOGNITIVO ASOCIADO A VIH (HAND) EN PACIENTES
ADULTOS CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA CLINICA DE
SIDA DEL HGR °1 "DR. CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO".**

Propuesta de anteproyecto que con motivo de tesis para obtener el grado de la especialidad en Medicina Interna.

PRESENTA:

Dra. Olga Tatiana Cárdenas Cardona

Médico Residente de 4° año de la especialidad de Medicina Interna

Matrícula: 98376032

Lugar de trabajo: Clínica de SIDA del Servicio de Medicina Interna

Adscripción: Hospital General Regional No.1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Tel: 3310471907 **Fax:** sin fax

e-mail: otati09@hotmail.com

ASESORES:

Dra. Sandra Carlota Treviño Pérez

Médico especialista en Medicina Interna, Doctor en Ciencias Quimicobiológicas.

Matrícula: 9809465

Lugar de trabajo: Servicio de Urgencias

Adscripción: Hospital General Regional No.1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Tel: 56 39 58 22 Ext. 20828 **Fax:** sin fax

e-mail: dratrevino@prodigy.nt.mx

INDICE

TEMA	PÁGINAS
AGRADECIMIENTOS.....	6
GLOSARIO.....	10
ABREVIATURAS.....	11
RELACIÓN DE CUADROS Y TABLAS.....	12
RESUMEN.....	13
1. MARCO TEORICO.....	14
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
3. JUSTIFICACIÓN.....	21
4. OBJETIVOS.....	22
4.1 Objetivo general.	22
4.2 Objetivos específicos	23
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
5.1 Diseño.....	23
5.2 Ubicación.....	23
5.3 Criterios de selección.....	23
5.3.1 Criterios de inclusión.....	24
5.3.2 Criterios de no inclusión.....	24
5.3.2 Criterios de eliminación	24
5.4 Cálculo del tamaño de la muestra.....	26
5.5 Operacionalización de las variables.....	26
5.6 Estrategia para Recolección de Datos	26
5.7 Instrumentos.....	27
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
7. ASPECTOS ÉTICOS.....	28
8. RECURSOS.....	28
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	29
10. RESULTADOS.....	30
11. DISCUSIÓN.....	36
12. CONCLUSIONES.....	38
13. ANEXOS.....	39
13.1 Hoja de Captura de Datos	39

13.2 Consentimiento Informado	40
13.3 Test de MOCA	42
13.4 Escala internacional de demencia en VIH	43
13.5 Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH CONASIDA 2015	44
13.6 Tratamiento antirretroviral inicial en adultos y adolescentes guías OMS 2010...	45
13.3 Gráficos.....	46
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

GLOSARIO

Infección crónica por VIH: Es el aumento gradual de la concentración sérica de virus de inmunodeficiencia humana y la disminución de cuenta de linfocitos CD4.

Deterioro neurocognitivo: Pérdida de funciones cognitivas, específicamente memoria, atención y velocidad de procesamiento de la información.

Demencia: Pérdida o debilitamiento de las facultades mentales, generalmente grave y progresivo caracterizado por alteraciones de la memoria y la razón y trastornos de la conducta. Puede ser secundaria a la edad avanzada o a una enfermedad.

Déficit de vitamina D: Niveles séricos de vitamina D por debajo de los 20 ng/ml (50nmol/l).

Tratamiento antirretroviral: Uso de medicamentos antirretrovirales pertenecientes a los diferentes grupos en sus diferentes combinaciones y con permanencia mayor a 6 meses con o sin efavirenz.

ABREVIATURAS:

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

HAND: HIV Associated Neurocognitive Disorder

EFV: Efavirenz

ZDV: Zidovudina

ARV: Antirretroviral

CV: Carga Viral

3TC: Lamivudina

MOCA: Montreal Cognitive Assessment

IHDS: International HIV Dementia Scale

CMV: Citomegalovirus

VHC: Virus de Hepatitis C

RELACIÓN DE CUADROS Y TABLAS

Cuadro	Título	Página
1	Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de 152 pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral	31
Tabla		
1	Tabla 1. Riesgo de demencia en pacientes con VIH según Escala Internacional de Demencia en VIH (IHDS).	32
2	Tabla 2. Deterioro neurocognitivo en pacientes con VIH según test de MOCA.	32
3	Tabla 3. Relación de niveles de vitamina D y puntuación escala internacional de demencia en VIH.	33
4	Tabla 4. Relación de niveles de vitamina D y puntuación de test de MOCA sobre deterioro neurocognitivo.	33
5	Tabla 5. Relación de uso de EFV y riesgo de demencia según escala internacional de riesgo de demencia en VIH.	34
6	Tabla 6. Relación de uso de EFV y deterioro neurocognitivo según puntuación de test de MOCA.	34
7	Tabla 7. Relación de uso de EFV y deterioro neurocognitivo según puntuación de test de MOCA.	35

RESUMEN

“RELACION DE DÉFICIT DE VITAMINA D CON DETERIORO NEUROCOGNITIVO ASOCIADO A VIH (HAND) EN PACIENTES ADULTOS CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA CLINICA DE SIDA DEL HGR °1 “DR. CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”.

¹ Cárdenas-Cardona O, ²Treviño- Pérez S.

¹ Servicio de Medicina Interna, HGR No.1 IMSS, México, Ciudad de México.

² Clinica de SIDA, Servicio de Medicina Interna, HGR No.1 IMSS, México, Ciudad de México.

INTRODUCCIÓN: Las complicaciones neurológicas del VIH son causa importante de morbilidad, considerando los trastornos neurocognitivos dentro de las primarias con espectro de daño asintomático hasta formas graves de demencia. **OBJETIVO:** Evaluar la asociación entre deficiencia de vitamina D y desarrollo de deterioro neurocognitivo y demencia en pacientes con infección por VIH a pesar del tratamiento ARV óptimo. **MATERIAL Y METODOS:** Estudio transversal, prospectivo, experimental y analítico. Se incluyeron pacientes con infección por VIH en tratamiento ARV estable con o sin EFV, de la CLISIDA del HGR No.1. Se registraron los siguientes datos mediante una hoja de recolección: edad, sexo, tiempo del diagnóstico, CD4 nadir, CV inicial, esquemas recibidos, uso de EFV, CD4 y CV actuales, se aplicaron pruebas rápidas de evaluación neurocognitiva: test de MOCA y Escala Internacional de Demencia en VIH (IHDS), se cuantificaron niveles séricos de vitamina D3 por medio de inmunoensayo por quimioluminiscencia. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Las variables paramétricas se representaron en medias y desviación estándar, y las no paramétricas en medianas y rangos intercuantilares. Las variables categóricas se representaron en número y porcentajes. **RESULTADOS:** se incluyeron 152 pacientes con infección por VIH en tratamiento ARV estable, con edad promedio de 48.3 ± 11.8 años, predominantemente hombres, el 53.6% con más de 10 años de diagnóstico y nadir de CD4 entre 200-500 células en el 40%. El 30.1% en su primer esquema de tratamiento ARV el cual al momento del estudio fue 2 ITRAN + 1 ITRNN (52.9%) seguido de 2ITRAN + 1 IP/r (27.5%); la mayoría con CV indetectable. Los resultados del IHDS mostraron una prevalencia de riesgo de demencia en 43.8% el test de MOCA con deterioro cognitivo en 8.5%. La determinación de vitamina D se realizó en 79 sujetos siendo el promedio en suero de 19.2 md/dL. Al analizar la relación entre la vitamina D y la puntuación de los test no se encontró diferencia significativa, pero si se encontró en los niveles de esta en los pacientes con y sin uso de EFV. **CONCLUSIONES:** no se encontró diferencia entre los niveles séricos de Vitamina D y la presencia de deterioro cognitivo en pacientes con infección por el VIH, sin embargo sí hubo diferencia significativa en los niveles de vitamina D de los pacientes con EFV respecto a aquellos que no incluían ese fármaco en el esquema.

PALABRAS CLAVE: infección por VIH, deterioro neurocognitivo, demencia, déficit de vitamina D, tratamiento antirretroviral.

1. MARCO TEORICO

Las complicaciones neurológicas del VIH continúan siendo causa importante de morbilidad. Existen reportes de importante crecimiento en el número de países con persistencia de complicaciones cognitivas del VIH considerando estos trastornos neurocognitivos dentro de las complicaciones primarias. ⁽²⁾⁽³⁾⁽¹¹⁾

Los desórdenes cognitivos asociados a VIH incluyen un espectro clínico de daño cognitivo asintomático hasta formas graves de demencia. ⁽⁸⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾ Esta última va aumentando su prevalencia de manera constante y esto es gracias también al acelerado proceso de envejecimiento.

Uno de los estudios más importantes a este respecto es la cohorte CHARTER realizada en los Estados Unidos, la cual reunió a 1,555 pacientes infectados con VIH y utilizando exámenes neuropsicológicos, psiquiátricos y médicos estandarizados, clasifico de acuerdo a los criterios de Frascati el deterioro neurocognitivo en 3 niveles. De acuerdo a este estudio el 22% de la muestra total mostro deterioro neuropsicológico, de los cuales el 33% tuvo un deterioro neurocognitivo asintomático, el 12% tuvo deterioro neurocognitivo leve y el 2% se asoció a demencia. ⁽⁸⁾⁽¹³⁾

Predictores importantes de este deterioro incluyen una cuenta nadir de CD4 < 200 cel/mm³, ya que la más baja tasa de deterioro ocurrió en el subgrupo con carga viral suprimida y CD4 nadir >200 cel/mm³, aun a pesar de la presencia de mínimas comorbilidades. ⁽⁸⁾

Por lo tanto se estima que el HAND es multifactorial ya que se encuentra relacionado a factores dependientes del paciente tomando en cuenta genotipo, edad, comorbilidad como infecciones por VHC, CMV, herpes virus tipo 6, y virus JC, presencia de alteraciones metabólicas, enfermedad cardiovascular, historia familiar de demencia y antecedente de traumatismo craneoencefálico, así también factores dependientes del VIH como subtipo, presencia de proteína *Tat*, capa vírica, neuroadaptación,

compartimentalización y resistencias, translocación microbiana y activación inmune y tratamiento antirretroviral.⁽²⁰⁾ Sin embargo se consideran factores determinantes la carga nadir de CD4 y la replicación del virus, por lo cual se piensa que parte del deterioro corresponde a un control subóptimo de la replicación debido al fenómeno de escape viral el cual se encuentra ampliamente relacionado al VIH tipo 1, originando una encefalitis invasiva durante la infección primaria manteniéndose en replicación en el SNC, así como a la pobre distribución de los antirretrovirales en el mismo, principalmente en aquellos en monoterapia con inhibidores de proteasa poniendo en tela de juicio los regímenes antirretrovirales.⁽²¹⁾⁽¹⁵⁾

Regímenes de terapia ARV sin nucleósidos, como el lopinavir/ritonavir en monoterapia se asocian con niveles más elevados de marcadores de activación inmunitaria en el LCR de pacientes con VIH independientemente de la carga viral considerándose como factor de riesgo para potenciales daños en el SNC. A este respecto, en el estudio MOST se demostró que la monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir hubo mayores fracasos virológicos así como también demostró algunos indicios de daño en el SNC.

Sin embargo la mayoría de los regímenes del tratamiento antirretroviral consideran el EFAVIRENZ (EFV) como base de los mismos, según la OMS que recomienda 2 análogos nucleósidos como zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC), y según CENSIDA en su última actualización del 2015 tenofovir (TDF) + emtricitabina (FTC) + EFV o abacabir (ABC) + 3TC + EFV aun a pesar de que este medicamento se ha visto relacionado a importantes efectos adversos en SNC con deterioro neuropsicológico que varía desde trastornos del sueño, insomnio, hasta depresión e ideamientos suicidas, pero la relación entre este antirretroviral y la presencia de deterioro neurocognitivo aún no se encuentra bien establecida.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

Otro factor importante es el papel de la nutrición en la patogénesis de la infección por VIH, este juega un rol valioso ya que es de suma importancia demostrar como las deficiencias específicas de nutrientes contribuyen a un peor pronóstico y desenlace

clínico, sin embargo el papel de la terapia antirretroviral es factor fundamental también en la presencia de déficits nutricionales.⁽⁷⁾

Existen estudios en los cuales se ha demostrado una relación significativa entre el déficit grave de vitamina D y el uso de Zidovudina (ZDV) o EFV, con una prevalencia de un 25% de pacientes con déficit de este micronutriente y solo un 2% con niveles óptimos en quienes utilizan efavirenz. Estos estudios también han demostrado un incremento en los niveles de la vitamina en quienes suspenden estos antirretrovirales.⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾

Por otra parte se estima que la deficiencia de micronutrientes varía ampliamente según la población de estudio y el estadio de la enfermedad contribuyendo al debilitamiento del estado inmune acentuando la inmunodeficiencia.⁽⁴⁾

Pacientes que viven en países industrializados tienen una alta prevalencia de deficiencia de micronutrientes y de esta población los que se encuentran en mayor riesgo de presentar esta deficiencia son niños, embarazadas y drogadictos y se consideran como principales causas de estas deficiencias: déficit en el aporte nutricional, déficit en la absorción de nutrientes, y diversas alteraciones metabólicas.⁽¹⁾⁽¹⁹⁾

Por el momento, la importancia de la genética del virus y del hospedero en la determinación de las manifestaciones de la enfermedad es innegable y se conoce que estos factores son diferentes alrededor del mundo y hasta el momento no existe evidencia que contradiga esta explicación, sin embargo otros factores como el proceso de envejecimiento que aumenta la prevalencia de la demencia de forma constante y las coinfecciones, pueden influenciar el curso de la historia natural de la enfermedad neurológica relacionada a VIH.

Recientemente la asociación entre la vitamina D y la demencia ha atraído un creciente interés, ya que la vitamina D tiene una amplia gama de efectos que promueven la salud con beneficios en lucha contra enfermedades asociadas a la edad avanzada.⁽¹⁾⁽⁵⁾

La vitamina D es una prohormona con acción en múltiples sistemas fisiológicos, con acción en múltiples patologías en consecuencia, ya que al convertirse en su forma activa 1,25-dihidroxitamina D₃ actúa por efecto autocrino, endocrino y parácrino. En su forma activa funciona como hormona esteroide que induce respuestas fisiológicas en más de 36 tipos de células que expresan sus receptores, explicando así su pleiotropismo. Se ha encontrado activación y producción autocrina y paracrina en más de 10 tejidos extrarrenales explicando una amplia distribución de receptores de vitamina D (figura 1).⁽⁴⁾⁽⁶⁾

La vitamina D₃ (colecalfierol) se obtiene a través de dos fuentes básicas: 10% es a través de la dieta y 90% se obtiene a través de la conversión fotoquímica por acción de los rayos UVB a partir del 7-dehidrocolesterol en la epidermis.⁽⁴⁾⁽²⁶⁾

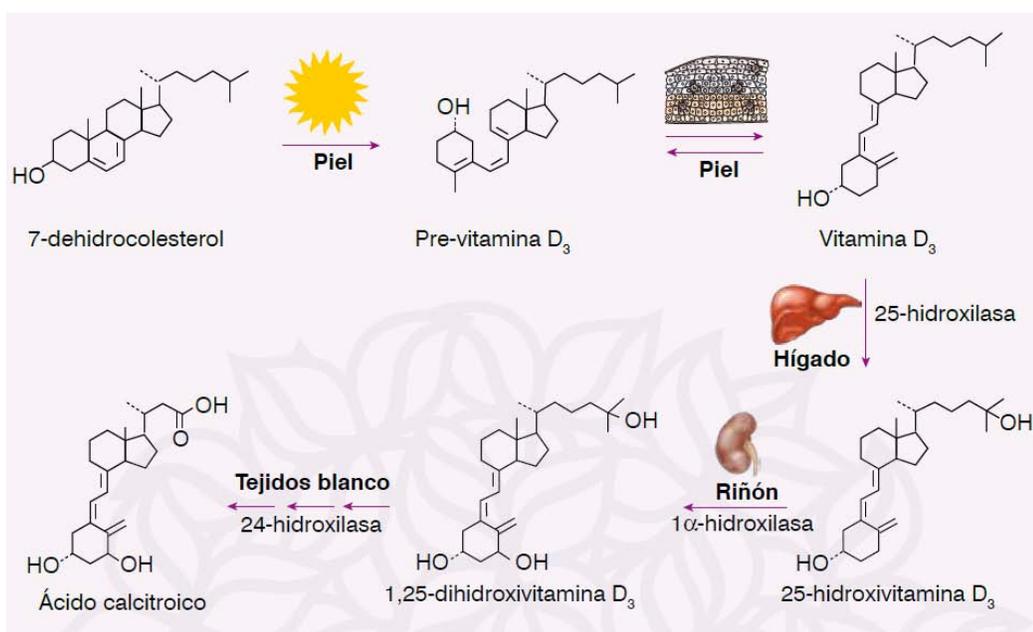


Figura 1.

Su estructura química es similar a otras hormonas esteroideas (colesterol, aldosterona, estradiol) ya que posee la estructura básica del anillo ciclopentanoperhidrofenantreno (figura 2).

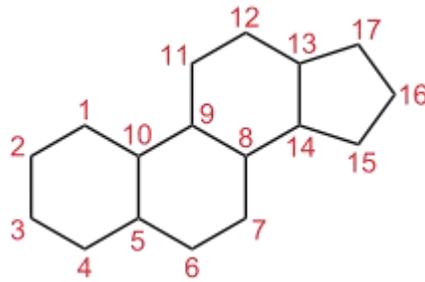


Figura 2.

Para ejercer su efecto biológico debe convertirse en su forma activa, siendo la enzima 1-alfa hidroxilasa clave en la conversión y esta se encuentra presente de manera predominante en los túbulos renales proximales, pero también en tejidos como placenta, monocitos, macrófagos, próstata, mama, colon, corazón, pulmón, células B pancreáticas, células paratiorides, queratinocitos y cerebro.

La heterogeneidad de tejidos en los que actúa la 1,25-dihidroxitamina D3 se relaciona con un gran número de genes influenciados por su efecto, regulando el 3% de todos los genes conocidos hasta el momento.

Para la medición se utiliza la 25, hidroxivitamina D ya que este responde por los depósitos y el estado de suplencia. Se definen entonces de acuerdo a las guías de la sociedad de endocrinología del 2011 los siguientes criterios:⁽²⁶⁾

- Deficiencia: 25, hidroxivitamina D < 20 ng/ml (50nmol/l)
- Insuficiencia: 25, hidroxivitamina D 21-30 ng/ml (50-75 nmol/l)
- Nivel óptimo: 25, hidroxivitamina D >30 ng/ml (75 nmol/l)

Así como también se consideran en la literatura niveles de intoxicación cuando los niveles de 25, hidroxivitamina D > 150 ng/ml.

Los efectos biológicos de la vitamina D se traducen por un receptor nuclear (VDR) un factor transcripcional activado por el ligando ampliamente localizado en SNC.

La localización de D3 25, hidroxilasa, 25, hidroxivitamina D3, 1-alfa hidroxilasa y la distribución de VDR en tejido cerebral sugieren que puede tener propiedades autocrinas y paracrinas para la bioactivación de vitamina D3 en células de la microglia.⁽⁵⁾

Estudios de los efectos en cerebros de roedores muestran lugares destino de la vitamina D en neuronas del cerebro anterior, mesencéfalo, médula espinal y ganglios sensoriales. Estudios de inmunohistoquímica muestran además

receptores en hipófisis; así también se han encontrado receptores de VDR en la microglia, astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann apoyando la función neuroreguladora de la vitamina D.

Receptores de vitamina D en el sistema límbico, corteza y cerebelo respaldan el papel funcional en la regulación de la conducta y las funciones cognitivas.

Estudios indican que la hipovitaminosis D prevalece en la población general hasta en 1 billón de personas y de acuerdo al National Health and Nutrition Examination Survey se considera hasta un 79% de pacientes con deficiencia e insuficiencia de vitamina D en conjunto. Así también la deficiencia de vitamina D es prevalente en pacientes con demencia y existen meta-análisis que soportan que estos pacientes tienen niveles menores de [25(OH)D] (dihidroxicolecalciferol) comparado con controles sanos.⁽²⁾

Bajos niveles de 1,25-dihidroxicolecalciferol (forma biológica de la vitamina D) se han descrito como normales en adultos resultando confusos ya que este se considera un indicador insensible de los índices de vitamina D. Por el momento no se cuenta con datos exactos al respecto de los niveles normales en población homosexual, adictos ni embarazadas, sin embargo se estima una prevalencia en pacientes infectados con VIH de 70.3 a 83.7%. Lambert et. al en 2014 en un estudio de 950 pacientes usuarios de drogas

intravenosas e infectados con VIH encontraron una prevalencia de hasta 79% de déficit de vitamina D, Eckard et al. realizaron un estudio en pacientes embarazadas infectadas con VIH así como a sus hijos y comparando con los controles, los niveles menores a 30 ng/ml se encontraron en el 100% de los sujetos del estudio.⁽²⁾

Hasta el momento hay un deficiente conocimiento en como la vitamina D se correlaciona con el alto riesgo de desarrollo de demencia lo cual tiene una gran implicación para la prevención de estos desórdenes. Algunas otras meta-análisis muestran que quienes tienen bajos niveles de vitamina D incrementan el riesgo de discapacidad cognitiva comparados con pacientes con niveles normales de vitamina D y existe otro que indirectamente soporta un estudio de 5010 sujetos sin demencia, indicando que las altas concentraciones de vitamina D se asocian a menor riesgo después de 17 años de seguimiento.

Meta-análisis de estudios prospectivos de cohorte muestran que el riesgo del desarrollo de la demencia se incrementó un 63% en comparación con quienes tienen niveles séricos de [25(OH)D] < 50 nmol/l.

Así también bajos niveles de 25 (OH)D se ha asociado a incremento en la mortalidad en estudios prospectivos que han evaluado el grado de los resultados de tratamiento antirretroviral inicial sin embargo la asociación de factores como el uso de efavirenz y la deficiencia de vitamina D al deterioro neurocognitivo en pacientes con infección por VIH continua sin establecerse aun de manera clara y por lo tanto la suplementación con vitamina D en pacientes con tratamiento antirretroviral continua aun sin considerarse como parte del tratamiento inicial.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe relación entre el déficit de vitamina D con deterioro neurocognitivo asociado a VIH (HAND) en pacientes adultos con tratamiento antirretroviral estable en el servicio de CLISIDA del HGR °1 “Dr. Carlos Macgregor Sánchez Navarro?

3. JUSTIFICACION

Las complicaciones neurológicas del VIH son causa importante de morbilidad. Existen reportes de importante crecimiento en el número de países con persistencia de complicaciones cognitivas del VIH considerando estos trastornos neurocognitivos dentro de las complicaciones primarias.

Los desórdenes cognitivos asociados a VIH incluyen un espectro clínico de daño neurocognitivo asintomático hasta formas graves de demencia. Esta última va aumentando su prevalencia de manera constante y esto es gracias también al acelerado proceso de envejecimiento.

Incluyendo como predictores importantes de este deterioro genotipo, edad, comorbilidades infecciosas, alteraciones metabólicas, enfermedad cardiovascular, historia familiar de demencia y antecedente de traumatismo craneoencefálico, y factores dependientes del VIH como subtipo, presencia de proteína *Tat*, capa vírica, neuroadaptación, compartimentalización y resistencias, translocación microbiana y activación inmune y tratamiento antirretroviral. Sin embargo se consideran factores determinantes la carga nadir de CD4 < 200 cel/mm³ encontrando que a mayor tasa de supresión viral y mayor conteo nadir de CD4 menor el deterioro neurocognitivo encontrado, así también la replicación del virus debido al fenómeno de escape viral relacionado a VIH-1, regímenes de terapia antirretroviral sin nucleosidos así como el uso de EFAVIRENZ como base del tratamiento y el déficit de vitamina D asociado a este medicamento y a su vez, la asociación existente entre este déficit nutricional y la

presencia de trastornos del SNC que incluyen deterioro neurocognitivo asintomático hasta la presencia de demencia grave.

Otros factores relacionados son el antecedente de uso de sustancias como la cocaína, y la presencia de delirium.

Hasta el momento no se encuentra demostrada esta relación de déficit de vitamina D en pacientes con infección por VIH que ya hayan desarrollado un trastorno neurocognitivo y que además se encuentren en tratamiento antirretroviral.

De encontrarse significativa la asociación, este estudio podría servir como fundamento para realizar de manera temprana la detección de trastornos neurocognitivos así como el déficit de micronutrientes y sumar al tratamiento antirretroviral el aporte de los mismos, favoreciendo de esta manera la prevención de condiciones clínicas discapacitantes, de manera secundaria la progresión de la infección por VIH y mejora en la calidad de vida de los pacientes, además de servir de base para futuras investigaciones.

4. HIPOTESIS

La deficiencia de vitamina D se asocia al desarrollo de deterioro neurocognitivo y demencia en pacientes con infección por VIH a pesar del tratamiento antirretroviral y del adecuado control virológico e inmunológico.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general:

- Evaluar si la deficiencia de vitamina D se asocia al desarrollo de deterioro neurocognitivo y demencia en pacientes con infección por VIH a pesar del tratamiento antirretroviral óptimo.
-

5.2 Objetivos específicos:

- Conocer la prevalencia de demencia y deterioro neurocognitivo en pacientes con infección por VIH en el servicio de CLISIDA del HGR N°1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”.
- Conocer la prevalencia y grado de deterioro neurocognitivo y demencia en pacientes con infección por VIH según el esquema de tratamiento antirretroviral y la cuenta de CD4 y la carga viral.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño

Estudio transversal, prospectivo, experimental analítico.

6.2 Ubicación

El presente estudio se realizó en el servicio de la Clínica de SIDA del Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” del IMSS, México, Ciudad de México, en el periodo comprendido del 1º de Octubre del 2016 al 15 de Febrero del 2017.

6.3 Criterios de selección

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con infección por VIH
- Edad > 18 años.
- Ambos sexos.

- Tratamiento ARV estable definido como permanencia mayor a 6 meses con o sin EFV.
- Proporcionen consentimiento informado

6.3.2 Criterios de no inclusión:

- Antecedente de diagnóstico de hipotiroidismo.
- Historia de abuso de drogas y alcohol.
- Infecciones neurológicas.
- Demencia o delirium asociadas a VIH.
- Alteraciones neurológicas previas.
- No acepten participar en el estudio.
- No cuenten con formulario completo.

6.3.3 Criterios de eliminación:

- Expediente incompleto.
- Pacientes no localizables
- Pacientes que no acuden a cita establecida.

6.4 Variables del estudio.

6.4.1 Dependiente

Presencia de deterioro neurocognitivo en pacientes infectados con VIH en tratamiento antirretroviral y déficit de vitamina D.

- Definición operacional: El deterioro neurocognitivo en pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral con efavirenz se determinara por la presencia de deterioro en por lo menos 2/7 dominios del test de Frascati, emparejandolo con el test de MOCA y estableciendo tres categorías:
 - Deterioro neurocognitivo asintomático: Alteración en dos dominios cognitivos con >1DE debajo de la media. No interfiere con actividades de la vida diaria. Está presente desde por lo menos un mes. No cumple criterios para demencia o delirium asociado a VIH. No evidencia de otra causa preexistente como trastorno psiquiátrico, alteración neurológica o abuso de sustancias toxicas.
 - Deterioroneurocognitivo leve: Similar a deterioro neurocognitivo asitomático, pero interfiere de manera leve – moderada con las actividades de la vida diaria.

Está presente desde por lo menos un mes. No cumple criterios para demencia o delirium asociado a VIH. No evidencia de otra causa preexistente como trastorno psiquiátrico, alteración neurológica o abuso de sustancias tóxicas.

- Demencia: Empeoramiento adquirido en el funcionamiento cognitivo con alteración en 2 o más dominios neurocognitivos con 2 DE debajo de la media. Marcada interferencia en actividades de la vida diaria. Empeoramiento cognitivo de por lo menos un mes. No cumple criterios para delirium. No existe otra causa que lo justifique.

6.4.2 Independiente

Presencia de déficit de vitamina D3 en pacientes infectados con VIH en tratamiento antirretroviral.

- Definición operacional: El déficit de vitamina D se establecerá de acuerdo a los niveles de 25, hidroxivitamina D ya que este responde por los depósitos y el estado de suplencia estableciéndose entonces las siguientes categorías:
- Deficiencia: 25, hidroxivitamina D < 20 ng/ml (50 nmol/l)
- Insuficiencia: 25, hidroxivitamina D 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l)
- Nivel óptimo: 25, hidroxivitamina D 30 ng/ml (75 nmol/l)
- Intoxicación: 25, hidroxivitamina D > 150 ng/ml

6.4.3 Variables de Confusión

Edad:

- Definición conceptual: Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento, en el que se consideran 4 estadios o períodos: infancia, adolescencia o juventud, madurez y senectud.
- Definición operacional: Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la fecha de muerte.
- Tipo de Variable: Cuantitativa discreta

- Escala de Medición: Razón
- Indicador: Días (D), Meses (M) y Años (A).

Género:

- Definición conceptual: Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes.
- Definición operacional: Grupo de personas pertenecientes a un mismo sexo.
- Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica
- Escala de Medición: Nominal
- Indicador: 1. Masculino. 2 Femenino.

6.5 Método de medición

Se cuantificaran los niveles de 25-hidroxivitamina D circulantes en sangre periférica a través de inmunoensayo basado en quimioluminiscencia detectando anticuerpos específicos de vitamina D a través de partículas magnéticas (fase solida) y posteriormente unido a derivados del isoluminol.

6.6 Tamaño de la muestra

Se calculó la muestra con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{d^2 \cdot (N-1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}$$

Considerando un total de 1300 pacientes vigentes en la Clínica de SIDA, con un nivel de significancia de 0.05 y una prevalencia reportada de HAND de 30% en pacientes con infección por el VIH, se requiere de 259 sujetos en total.

6.6 Estrategia para Recolección de Datos

Se captaron pacientes con infección por VIH de las hojas diarias de consulta externa y de los censos de pacientes conocidos correspondientes de la clínica de SIDA del HGR1 en el

periodo comprendido entre Octubre del 2016 y febrero del 2017 con tiempo de evolución de 1 año o más de la enfermedad. Se informó al paciente sobre el protocolo de investigación, los objetivos, beneficios y posibles riesgos de éste posteriormente se firmó un consentimiento informado donde se explicó todo lo anterior.

Posteriormente se obtuvieron datos como edad, sexo, tiempo del diagnóstico, CD4 nadir, CV inicial, esquemas recibidos, uso de EFV, CD4 y CV actuales. se aplicaron pruebas rápidas de evaluación neurocognitiva: test de MOCA y Escala Internacional de Demencia en VIH (IHDS), se cuantificaron niveles séricos de vitamina D3 por medio de inmunoensayo por quimioluminiscencia y número telefónico para contactar al paciente.

Por último se le notificó al paciente y al médico tratante sobre los resultados del estudio. Finalmente se realizó base de datos y estadística descriptiva y analítica utilizando la prueba T de student para el establecer la asociación de déficit de vitamina D y HAND.

6.7 Instrumentos

Para la recolección de datos se utilizó la hoja de recolección de datos titulada “Relación de déficit de vitamina D con deterioro neurocognitivo asociado a VIH (HAND) en pacientes adultos con tratamiento antirretroviral”, para establecer la presencia de deterioro cognitivo y demencia se utilizaron la hoja del test de MOCA y escala internacional de demencia en VIH (ver anexos) para cada uno de los individuos incluidos en el estudio, a partir de la información contenida en el expediente clínico en el archivo del HGR No1.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas con una distribución normal se representaron en medias \pm desviación estándar (s), aquellas con una distribución asimétrica se representaron en medianas y rangos intercuartílicos. Las variables categóricas se mostraron en número de pacientes (n) y porcentajes (%).

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo “RELACION DE DÉFICIT DE VITAMINA D CON DETERIORO NEUROCOGNITIVO ASOCIADO A VIH (HAND) EN PACIENTES ADULTOS CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA CLINICA DE SIDA DEL HGR °1 “DR. CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”, cumple con lo estipulado en la ley general de salud en materia de investigación para la salud, en dicho estudio no involucra a poblaciones de riesgo. Los procedimientos se apegan a las normas éticas al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas. Los datos obtenidos en las entrevistas solo podrán ser visualizados por el investigador principal, solo se otorgara información a instancias legales en caso de así requerirlo. El consentimiento informado se realizara durante la primera entrevista, se explicara de manera clara la razón por la cual se realiza dicho estudio, posteriormente se informara acerca de los posibles riesgos y complicaciones del estudio; así mismo se explicara las fases que componen el estudio, y en caso de aceptar el ingreso al estudio se llenara hoja de datos. Se sometió á al comité de investigación en salud de esta unidad médica para su análisis y aprobación.

9. RECURSOS.

Se dividieron los recursos necesarios para el estudio en los siguientes grupos:

- Humanos:
 - Médico Residente de 4° año de la especialidad de Medicina Interna Dra. Olga Tatiana Cárdenas Cardona.

 - Médico investigador principal Dra. Sandra Treviño.
 - Lic. Químico Biólogo Parasitólogo Martin R. Almaraz Delgado

- Materiales: Computadora con Internet, plumas, hojas blancas, copias de la hoja de recolección de datos, proporcionadas por el investigador asociado. Prueba de determinación de 25, hidroxivitamina D.
- Económico: No aplica

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	OCTUBRE 2016	NOVIEMBRE 2016	DICIEMBRE 2016	ENERO 2017	FEBRERO 2017
Búsqueda de pacientes	X	X			
Aplicación de cuestionarios y firma de consentimiento informado	X	X	X	X	
Recolección de datos y toma de muestra			X	X	X
Análisis de resultados y elaboración de gráficas					X

11. RESULTADOS

Se incluyeron 153 sujetos, 143 hombres y 10 mujeres, la edad promedio fue de 48.3 años (DS 11.8), un sujeto se excluyó por no tener los datos completos, de forma tal que el análisis que se muestra es el de 152 pacientes. Más de la mitad de los pacientes (53.6 %) tenían más de 10 años con el VIH, 20 % de 5 a 10 años, 18 % de 1-5 años y 7.2 % un año o menos.

El nadir de CD4 fue menor a 200 células en un tercio de los pacientes, 40 % tuvo nadir de 200 a 500 células y una minoría de 13 % >500 CD4 basales. La carga viral basal se pudo obtener en 73 % de los sujetos, ya que el resto la desconocían o se había realizado en otra institución previa a su atención en el IMSS. De las cargas virales disponibles el 43 % tenía carga viral menor a 100,000 copias y 20 % de 100-500,000 copias y únicamente 25 pacientes tenían historia de enfermedades definitivas de clase C.

Respecto a los esquemas de ARV la mayoría de los sujetos (46) se encontraban en el primer esquema (30.1 %), 27 en el segundo esquema (17.6%), 20 en el tercer esquema (13.1 %), 46 pacientes habían experimentado de 4 a 6 combinaciones y una minoría (13 pacientes) habían pasado por 7 o más esquemas. Es pertinente aclarar que los cambios de esquema fueron en su mayoría por toxicidad de alguno de los fármacos del régimen y no por falla virológica. El esquema de ARV al momento de la realización del estudio fue mayoritariamente a base de 2 ITRAN +1 ITRNN (52.9%) seguido de 2 ITRAN + 1IP/r en 27.5% de los casos, el resto tenían diferentes combinaciones de fármacos por resistencia o por intolerancia a diferentes fármacos. Más de la mitad de los pacientes utilizaban EFV dentro del esquema (87 pacientes, 56.9%), ya sea combinación con 2 ITRAN ó con otros agentes.

Salvo 8 pacientes con carga viral detectable, el resto se encontraba con buen control virológico al momento del estudio, es decir, con carga viral menor a 50 copias. La mitad de los pacientes del estudio (75 pacientes) padecían alguna co-morbilidad y 77 pacientes no tenían ninguna co-morbilidad encontrando que la co-morbilidad más frecuente fue la presencia de dislipidemia en 25 pacientes, 24 tenían historia de hipertensión arterial sistémica, 13 eran portadores de virus de hepatitis B y 5 tenían co-infección con virus de hepatitis C. Se registró la presencia de diabetes mellitus en 10 pacientes. Quince sujetos

tenían dos o más co-morbilidades siendo la más frecuente la combinación de hipertensión arterial y dislipidemia.

El 60 % de los pacientes reportó uso ocasional de algún tipo de sustancia, la adicción más común fue el tabaco en 78 pacientes (50 %) seguida del alcohol en 46 pacientes (30 %), una minoría reportó uso de marihuana (3.9%) (Ver cuadro 1).

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de 152 pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral

	TOTAL n=152 (100%)	HOMBRES n=143 (94%)	MUJERES n=10(6.5%)
Edad, años ± DE	48.3 ± 11.8		
Tiempo de diagnóstico de VIH			
>10 años	85 (56.3)		
5-10 años	30 (20)		
1-5 años	27(18)		
1 año o menos	10 (7.2)		
CD 4 nadir			
>500 células	20 (13)		
200-500 células	63 (41)		
<200 células	50 (33)		
Desconocido	19 (12.5)		
Esquema de tratamiento ARV			
Primer esquema	46 (30.1)		
Segundo esquema	27 (17.6)		
Tercer esquema	20 (13.1)		
4-6 combinaciones	46 (30.1)		
7 o más esquemas	13 (9.2)		
Uso de sustancias			
Tabaco	78 (51.3)		
Alcohol	46 (30.2)		
Marihuana	6 (3.9)		
Otros	20 (13.1)		

VIH: virus de inmunodeficiencia humana, ARV: antirretroviral.

En la tabla 1 se muestran los resultados de la prueba de Escala Internacional de Demencia (IHDS) clasificando en 3 categorías a los pacientes de acuerdo al puntaje obtenido.

Tabla 1. Riesgo de demencia en pacientes con VIH según Escala Internacional de Demencia en VIH (IHDS).

Categoría	N° de sujetos	%
Sin riesgo de demencia	37	24.2
Riesgo moderado	67	43.8
Alto riesgo	47	30.7

VIH: virus de inmunodeficiencia humana. IHDS: Internacional HIV Dementia Scale.

En la tabla 2 se muestran los resultados de la prueba de deterioro cognitivo según el test de MOCA clasificando en 3 categorías de acuerdo al puntaje obtenido.

Tabla 2. Deterioro neurocognitivo en pacientes con VIH según test de MOCA.

Categoría	N° de sujetos	%
Sin alteración en funciones cognitivas	49	32
Deterioro cognitivo leve	90	58.8
Deterioro cognitivo	13	8.5

VIH: virus de inmunodeficiencia humana. MOCA: Montreal Cognitive Assessment.

La determinación de vitamina D pudo realizarse en 79 sujetos. En ellos el promedio de vitamina D en suero fue de 19.2 md/dL con un rango muy amplio de 4.8 a 40.2, más de la mitad de los sujetos a quienes se les realizó la prueba tuvieron deficiencia severa de vitamina D, el 24 % deficiencia leve y solo en 17.7 % se encontraron niveles óptimos de vitamina D.

Al analizar la relación entre la vitamina D y la puntuación en la escala de demencia no se encontró diferencia significativa entre los grupos como se observa en la tabla 3:

Tabla 3. Relación de niveles de vitamina D y puntuación escala internacional de demencia en VIH.

Niveles de vitamina D			
	Promedio	DS	Valor de <i>p</i>
<20 ng/dl	18.6%	8.4	0.5
20-30 ng/dl	20%	8.5	0.5
>30 ng/dl	18.6%	7.5	0.9

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tampoco se encontró diferencia entre los niveles de vitamina D y las diferentes puntuaciones de MOCA, como se muestra en la tabla 4:

Tabla 4. Relación de niveles de vitamina D y puntuación de test de MOCA sobre deterioro neurocognitivo.

Niveles de vitamina D			
	Promedio	DS	Valor de <i>p</i>
<20 ng/dl	20.7%	8.3	0.5
20-30 ng/dl	17.5%	7.6	0.5
>30 ng/dl	23%	8.3	0.9

MOCA: Montreal Cognitive Assessment.

La proporción de uso de EFV fue similar en las diferentes categorías de la escala de demencia sin encontrar diferencia entre los grupos (tabla5):

Tabla 5. Relación de uso de EFV y riesgo de demencia según escala internacional de riesgo de demencia en VIH.

Escala de demencia	Sin uso de EFV	Con uso de EFV	Valor de <i>p</i>
Sin riesgo	20	17	NS
Riesgo moderado	41	26	NS
Alto riesgo	25	22	NS

VIH: virus de inmunodeficiencia humana. EFV: Efavirenz.

La misma distribución de pacientes se encontró al analizar el HAND con la escala de MOCA (tabla 6):

Tabla 6. Relación de uso de EFV y deterioro neurocognitivo según puntuación de test de MOCA.

Escala de MOCA	Sin uso de EFV	Con uso de EFV	Valor de <i>p</i>
Sin alteración en funciones cognitivas	28	21	NS
Deterioro cognitivo leve	48	42	NS
Deterioro cognitivo	11	2	NS

VIH: virus de inmunodeficiencia humana. MOCA: Montreal Cognitive Assessment. EFV: Efavirenz.

Finalmente, sí se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de vitamina D de los pacientes con y sin uso de EFV como se muestra en la tabla 7:

Tabla 7. Relación de uso de EFV y deterioro neurocognitivo según puntuación de test de MOCA.

	Vitamina D ng/dl	Valor de <i>p</i>
Con uso de EFV	15.3 (6.3%)	0.0001
Sin uso de EFV	22.1 (8.2%)	0.0001

*prueba estadística T de Student. EFV: Efavirenz. MOCA: Montreal Cognitive Assessment.

11. DISCUSION

En el presente estudio, en 5 meses, se recolectaron 153 pacientes con infección por VIH, con una edad promedio de 48.3 ± 11.8 años, predominantemente hombres (94%), (53.6 %) tenían más de 10 años con el VIH. 40 % tuvo nadir de 200 a 500 células y carga viral menor a 100,000 copias en el 43% y un 30.1% continuaba con solo un esquema de tratamiento el cual fue mayoritariamente a base de 2 ITRAN + 1ITRNN (52.9%) teniendo el resto mas de un esquema secundario a resistencia o intolerancia a fármacos de los diferentes grupos de antirretrovirales. Asi también se encontró que un 56.9% de los pacientes se encontraban recibiendo efavirenz como parte del esquema lo cual se encuentra acorde a las guías mexicanas elaboradas por el organismo encargado CENSIDA.

Respecto a la prevalencia de deterioro neurocognitivo en sus diferentes grados de severidad, se encontró que la mayoría de los pacientes (58.8%) cursan con deterioro cognitivo leve sobresaliendo principalmente por defectos en la etapa de registro que pueden estar relacionados con dificultad para mantener la atención o los periodos de concentración sin beneficiarse de ayuda proporcionada para recuperación de la información. Asi también se encontró que en el 8.5% de los pacientes evaluados cursan con deterioro cognitivo manifestandose también por problemas con la memoria sin lograr retener nueva información y sin beneficiarse de ayuda para recuperación de la información, no logrando repetir frases largas y con problemas para denominar y comprender. La cohorte CHARTER realizada en los Estados Unidos, la cual reunió a 1,555 pacientes infectados con VIH y utilizando exámenes neuropsicológicos, psiquiátricos y médicos estandarizados, clasifico de acuerdo a los criterios de Frascati el deterioro neurocognitivo en 3 niveles. De acuerdo a este estudio el 22% de la muestra total mostro deterioro neuropsicológico, de los cuales el 33% tuvo un deterioro neurocognitivo asintomático, el 12% tuvo deterioro neurocognitivo leve y el 2% se asoció a demencia encontrándose de esta manera similitudes con nuestro estudio, lo cual lo vuelve equiparable con la literatura mundial.

Por otra parte se logro cuantificar niveles séricos de vitamina D en 82 pacientes, esto a consecuencia de recursos económicos por parte del laboratorio para la realización de la prueba, de los cuales el 27.7% tuvo niveles por debajo de los 20 ng/dl, sin embargo la relación con el deterioro cognitivo y el riesgo de demencia no logro demostrarse, lo cual nos demuestra que probablemente existan factores independientes al déficit de este micronutriente en el desarrollo del deterioro cognitivo en los pacientes infectados por VIH. Si se demostró que el uso de EFAVIRENZ condiciona disminución en los niveles séricos de la 1-25-dihidroxitamina D, lo cual por su carácter pleiotrópico pudiese condicionar diferentes complicaciones a las neurológicas, sin embargo los esquemas basados en EFV continúan siendo superiores a los basados en otros fármacos pertenecientes al grupo de ITRnAN desmostrando adecuadas respuestas virológicas e inmunológicas condicionando que el beneficio de continuarlo sea mayor al riesgo de daño al sistema nervioso central y al riesgo de déficit de micronutrientes por lo tanto no se recomienda retirar este medicamento de los esquemas primarios.

Los factores confusores como el uso de drogas recreativas o comorbilidades asociadas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia o infecciones por virus de hepatitis no se encontraron asociados a los diferentes grados de deterioro cognitivo en este grupo de estudio apoyando así la teoría de la etiología multifactorial del HAND por lo tanto no nos es posible de esta forma incidir aun en un factor en específico para la prevención de este tipo de complicaciones.

De esta forma nuestros resultados no apoyan la suplementación con vitamina D para el tratamiento o prevención de las complicaciones de deterioro cognitivo sin embargo ameritan realizar un screening con test rápidos para la detección temprana y la intervención terapéutica con terapias enfocadas a la mejoría de los síntomas reactivos principalmente a la pérdida de memoria a través de ejercicios de estimulación cognitiva, ejercicio físico, actividades culturales y recreativas así como mantener adecuadas relaciones sociales para evitar la progresión a formas más graves, puesto que es preocupante observar que el grupo en el cual se encuentran presentes estas complicaciones pertenece a las personas laboralmente activas y productivas.

12. CONCLUSIONES

- En este grupo no se encontró diferencia entre los niveles séricos de Vitamina D y la presencia de deterioro cognitivo en pacientes con infección por el VIH
- Una limitante del estudio es la muestra reducida de sujetos a quienes se les pudo realizar la determinación de niveles de vitamina D
- El número de sujetos sí demostró diferencia significativa en los niveles de vitamina D de los pacientes con EFV respecto a aquellos que no incluían ese fármaco en el esquema.

13. ANEXOS

13.1 HOJA DE CAPTURA DE DATOS



IMSS

HOSPITAL GENERAL REGIONAL CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO
Gabriel Mancera 222, Col. Del Valle, CP 03100, Delegación Benito Juárez Cd. De México

“Relación de déficit de vitamina D con deterioro neurocognitivo asociado a VIH (HAND) en pacientes adultos con tratamiento antirretroviral”

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS									
Nombre					Edad			Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Fecha
Dirección							Teléfono:		
# Afiliación							Hospital:		
Dx VIH	ELISA <input type="checkbox"/>	WB <input type="checkbox"/>					Fecha:		
Tiempo del Dx	1 año <input type="checkbox"/>	1-5 años <input type="checkbox"/>	5-10 años <input type="checkbox"/>	>10 años <input type="checkbox"/>	CD4		CV		
					Nadir		Inicial		
Tratamiento ARV recibido	Inicial:		Fecha de inicio:			Tx Actual:			
Comorbilidades	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Diagnósticos:		DM <input type="checkbox"/>	HAS <input type="checkbox"/>	Dislipidemia <input type="checkbox"/>	ERC <input type="checkbox"/>	Epf. Hepática <input type="checkbox"/>
			VHB <input type="checkbox"/>	VHC <input type="checkbox"/>					
Otro Tratamiento:									
Respuesta al tratamiento	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	CD 4 actual			Carga Viral			
Toxicomanías:	Alcohol <input type="checkbox"/>	Tabaco <input type="checkbox"/>	Cocaína <input type="checkbox"/>	Mariguana <input type="checkbox"/>	Anfetaminas <input type="checkbox"/>				
Puntuación:	Escala de demencia:					Test de MOCA:			
Niveles Vitamina D:	30 ng/ml <input type="checkbox"/>	20-30 ng/ml <input type="checkbox"/>	<20 ng/ml <input type="checkbox"/>						
Otros Estudios:									

13.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: Relación de déficit de vitamina D con deterioro neurocognitivo asociado a VIH (HAND) en pacientes adultos con tratamiento antirretroviral

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

Ciudad de México a de del

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Los desórdenes cognitivos asociados a VIH incluyen un espectro clínico de daño cognitivo asintomático hasta formas graves de demencia, el déficit de micronutrientes como vitamina D que juega un papel importante pero hasta el momento no se encuentra demostrada esta relación de déficit de vitamina D en pacientes con infección por VIH que ya hayan desarrollado un trastorno neurocognitivo y que además se encuentren en tratamiento antirretroviral. Por lo tanto el objetivo de este estudio es evaluar si la deficiencia de vitamina D se asocia al desarrollo de deterioro neurocognitivo y demencia en pacientes con infección por VIH a pesar del tratamiento antirretroviral óptimo y conocer la prevalencia del mismo para posteriormente sugerir esquemas de tratamiento sustitutivo para la prevención de este tipo de complicaciones.

Procedimientos:

Para este estudio se necesita realizar una prueba de detección de 25-hidroxivitamina D a través de la toma de una muestra de sangre del paciente en estudio la cual se envía al laboratorio y por técnica de radioinmunoensayo y consiste en agregar un antígeno marcado a la muestra de sangre para que a través de una reacción antígeno anticuerpo se cuantifique la fracción libre y de esta forma poder cuantificar los niveles circulantes de vitamina D. Por otra parte se aplicaran cuestionarios para evaluar diferentes áreas cognitivas y de la vida diaria con el fin de detectar deterioro neurocognitivo en sus diferentes grados de severidad. Para esta prueba se requiere que el paciente asista a la aplicación de cuestionarios. Requiere presentarse en ayuno.

Posibles riesgos y molestias:

Se considera un estudio con un riesgo menor al mínimo ya que no implica ningún peligro para el paciente.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Recibir tratamiento terapéutico y preventivo en caso necesario.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

El resultado de dicho estudio se dará a conocer de forma personal y confidencial por el investigador el mismo día del estudio o en su consulta posterior en la clínica de SIDA por parte del médico tratante. Cabe la posibilidad que en base a este estudio si resultara positivo el médico tratante en base a su criterio brinde tratamiento.

Participación o retiro:

Privacidad y confidencialidad:

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Sandra Carlota Treviño Pérez Matrícula 9809465 Clínica de SIDA Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional N°1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", Teléfono 56395822, e-mail: sandratrevi@mexis.com; dratrevino@prodigy.net.mx.

Colaboradores:

Olga Tatiana Cárdenas Cardona Matrícula 98376032, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional N°1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", Teléfono 56395822, e-mail: otati09@hotmail.com.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Olga Tatiana Cárdenas Cardona

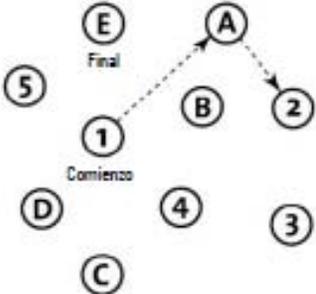
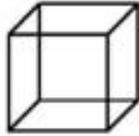
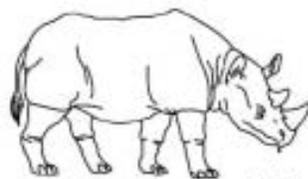
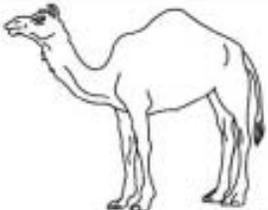
Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

13.3 TEST DE MOCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)		NOMBRE: Nivel de estudios: Sexo:		Fecha de nacimiento: FECHA:					
VISUOESPACIAL / EJECUTIVA				 Copiar el cubo		Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)		Puntos	
		[] []		[] [] []		___/5			
IDENTIFICACIÓN								___/3	
MEMORIA		Lea la lista de palabras; el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdelas 5 minutos más tarde.		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos
		1er intento							
		2º intento							
ATENCIÓN		Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 7 4 2						___/2	
		Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB						___/1	
		Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos. 2 o 3 correctas: 2 puntos. 1 correcta: 1 punto. 0 correctas: 0 puntos.						___/3	
LENGUAJE		Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. []						___/2	
		Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 palabras)						___/1	
ABSTRACCIÓN		Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla						___/2	
RECUERDO DIFERIDO		Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
				[]	[]	[]	[]	[]	
Optativo		Fista de categoría							
		Fista elección múltiple							
ORIENTACIÓN		[] Día del mes (fecha) [] Mes [] Año [] Día de la semana [] Lugar [] Localidad						___/6	
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocates.org				Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30		Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios	

13.4 ESCALA INTERNACIONAL DE DEMENCIA EN VIH

International HIV Dementia Scale (IHDS)

Memory-Registration – Give four words to recall (dog, hat, bean, red) – 1 second to say each. Then ask the patient all four words after you have said them. Repeat words if the patient does not recall them all immediately. Tell the patient you will ask for recall of the words again a bit later.

1. Motor Speed: Have the patient tap the first two fingers of the non-dominant hand as widely and as quickly as possible.

- 4 = 15 in 5 seconds
- 3 = 11-14 in 5 seconds
- 2 = 7-10 in 5 seconds
- 1 = 3-6 in 5 seconds
- 0 = 0-2 in 5 seconds

2. Psychomotor Speed: Have the patient perform the following movements with the non-dominant hand as quickly as possible: 1) Clench hand in fist on flat surface. 2) Put hand flat on surface with palm down. 3) Put hand perpendicular to flat surface on the side of the 5th digit. Demonstrate and have patient perform twice for practice.

- 4 = 4 sequences in 10 seconds
- 3 = 3 sequences in 10 seconds
- 2 = 2 sequences in 10 seconds
- 1 = 1 sequence in 10 seconds
- 0 = unable to perform

3. Memory-Recall: Ask the patient to recall the four words. For words not recalled, prompt with a semantic clue as follows: animal (dog); piece of clothing (hat); vegetable (bean); color (red).

- Give 1 point for each word spontaneously recalled.
- Give 0.5 points for each correct answer after prompting
- Maximum – 4 points.

Total International HIV Dementia Scale Score: This is the sum of the scores on items 1-3. The maximum possible score is 12 points. A patient with a score of ≤ 10 should be evaluated further for possible dementia.

N. Sacktor, et al.
Department of Neurology
Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

Fig. 1. International HIV Dementia Scale.

13.5 GUÍA DE MANEJO ANTIRRETROVIRAL DE LAS PERSONAS CON VIH CONASIDA 2015

2.2. Combinación de antirretrovirales recomendados en el inicio de la terapia

Tabla 7. Esquemas recomendados en personas adultas sin tratamiento previo

Esquemas		Comentarios
Preferido	TDF ¹ /FTC/EFV ² coformulado (A1)	La probabilidad de respuesta viral satisfactoria pudiera ser menor al combinar EFV con el eje ABC/3TC en personas con carga viral del VIH >100,000 copias/ml.
	TDF ¹ /FTC o ABC/3TC	
En caso de inconveniencia con el uso de EFV ² considerar alguno de los siguientes esquemas alternativos, QUE ESTÁN EN ORDEN ALFABÉTICO Y NO EN ORDEN PREFERENTE, previa evaluación por el comité <i>ad hoc</i>		
Alternativo	TDF ¹ /FTC (A1) o ABC/3TC (B1)	DTG ³ (A1)
	TDF ¹ /FTC/EVG/Cobicistat coformulado ⁴ (A1)	
	TDF ¹ /FTC (A1) o ABC/3TC (B1)	RAL ⁵ (A1)
En caso de alto riesgo de mal apego o de resistencia viral transmitida, considerar alguno de los siguientes esquemas, previa evaluación del comité <i>ad hoc</i>		
Otro	TDF ¹ /FTC (A1) o ABC/3TC (B1)	ATV ⁶ + r (A1) o DRV + r (A1)

13.6 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL EN ADULTOS Y ADOLESCENTES GUÍAS OMS 2010.

Cuadro 10: TARV de elección para pacientes adultos y adolescentes sin tratamiento previo

Población	Opciones de elección	Comentarios
Adultos y adolescentes	AZT o TDF + 3TC o FTC + EFV o NVP	Elegir los regimenes de elección aplicables a la mayoría de las PVV. Usar CDFs.

Población	Opciones de elección	Comentarios
Mujeres embarazadas	AZT + 3TC + EFV o NVP	No iniciar EFV en el primer trimestre TDF es un opción aceptable En mujeres con exposición previa a regimenes para PTMI, remitirse a recomendaciones de TARV en el Cuadro 11
Coinfección VIH/TB	AZT o TDF + 3TC o FTC + EFV	Iniciar el TARV lo más temprano posible (dentro de las 8 semanas) después de iniciado en tratamiento de la TB. Triple INTIs o NVP son opciones aceptables si EFV no puede ser usado.
Coinfección VIH/VHB	TDF + 3TC o FTC + EFV o NVP	Considerar tamizaje con HBsAg antes de comenzar TARV, especialmente si TDF no es el INTI de primera línea preferido. Se requiere el uso de dos ARV con actividad anti-VHB.

13.7 GRÁFICOS

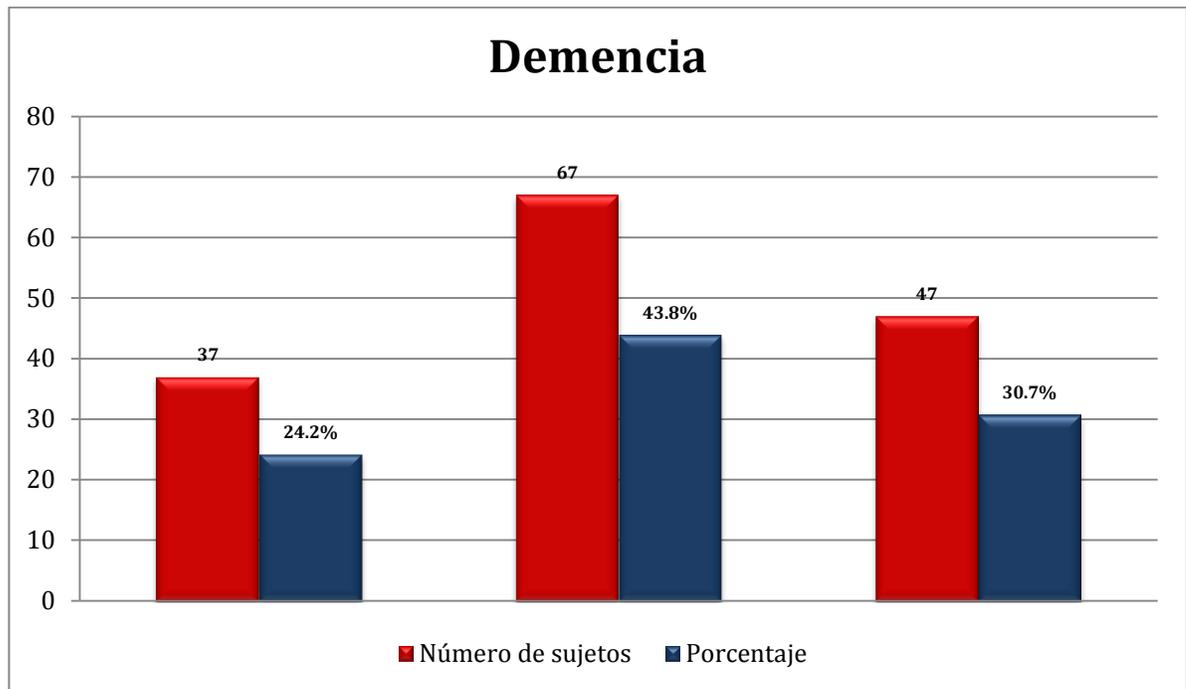


GRAFICO 1 RIESGO DE DEMENCIA EN PACIENTES CON VIH EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

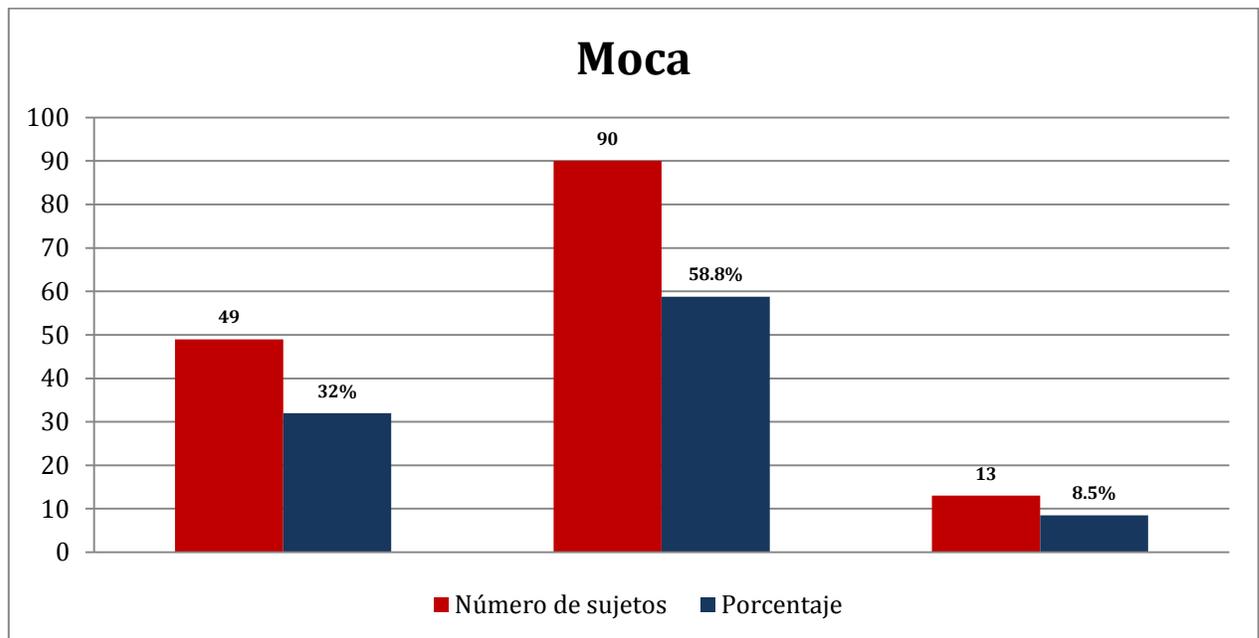


GRAFICO 2 DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON VIH EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vitamin D deficiency is associated with increased of Alzheimer's disease and dementia: Evidence from meta-analysis. Liang S., Hung F. Shen and Ji Nutrition Journal (2015)14:76.
2. Impact of micronutrient deficiency among HIV positive patients. Rodriguez E. Infect.
3. Vitamin D deficiency in HIV infection: not only a bone disorder. Mansueto P., Seiditia A., Vitale G. Biomed Research International (2015)2015:1-18.
4. Vitamin D deficiency. Michael F. N Engl J Med (2007);357: 266-81.
5. Vitamin D and neurocognitive function. Schlögl M., Michael F. Dove Press Journal: Clinical Interventions in Anging (2014):9; 559-568.
6. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Prevention "D" cline?. Buell J., Dawson B. National Institutes of Health (2008);29(6):415-422.
7. The effect of antiretrovirals on vitamin D. Yin M., Stein F., CID (2011):52 (3):406-408.
8. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy:CHARTER study. Heaton R., Clifford D., Franklin D., et al. Neurology (2010); 7:2087-96.
9. A systematic review of the screening accuracy of the HIV dementia scale and nternational HIV dementia scale. Haddow L. Floyd S., Capas A. Cary R. PloSONE(2013)8(4):e61826.
10. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-thermefavirenz therapy using plasma drug level monitoring. Gutierrez F., Navarro A., Padilla, et al. CID (2005)41:1648-53.
11. Neurologic complications and considerations in HIV-infected persons. McArthur J., Smith B. et al. National Institutes of Health (2013)15(1):61-66.

12. Neurocognitive impairment in HIV-1 infected adults in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. Habib A., Yakasa A., Owolabi L. et al. *International Journal of Infectious Diseases* (2013)17:e820-e831.
13. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. Heaton R., Franklin D., Deutsch R. et al. *CID*(2014);1-8.
14. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV infected patients. Muñoz J., Fumaz C., Ferrer M. et al. *AIDS research and human retroviruses*(2008);24(10):1301-1307.
15. Mechanism of HIV-1 escape from immune response and retroviral drugs. Bailey J. Blanksch J. et al. *Current Opinion in Immunology* (2004);16:470-476.
16. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. Eden A., Fuchs D., Hager L., et al. *The Journal of Infectious Diseases* (2010);202(12)1819-1825.
17. Guías OMS 2010.
18. Guía de manejo antiretroviral de las personas con VIH. CENSIDA 2015.
19. Vitamin D. Brown A., Dusso A., Slatopolsky E. *Am J Physiol Renal Physiol* (2005);289:F8-28.
20. Consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por VIH. GeSIDA y SPNS 2013.
21. Cerebrospinal fluid HIV escape from antiretroviral therapy. Ferret F., Gisslen M., Cinque P. *Curr HIV/AIDS Rep* (2015)12:280-288.
22. Change in vitamin D levels occurs early after antiretroviral therapy initiation and depends on treatment regimen in resource limited setting. Havers F., Detrick B., Cardoso S. et al. *PLoS ONE* (2014) 9(4):e95164.
23. The international HIV dementia scale: a new rapid screening test for HIV dementia Sacktor. N., Wong M., Kakasujja N., et al. *AIDS* (2005)19: 1367-1374.

24. Determining vitamin D status: A comparison between commercially available assays. Snellman G., Melhus H., Gedeberg R., et al. PLoS ONE (2015)5(7):e11555.
25. Vitamin D supplementation is associated with reduced immune activation levels in HIV-1-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. Mersseman F., Tubiana R., Papagno L. et al. AIDS(2014)28(18):2677-82.
26. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. The endocrine societys clinical guidelines(2011)96(7):1911-30.