

## **TRABAJO FINAL**

**TITULO: “Hipovitaminosis D en pacientes VIH positivos con y sin tratamiento antirretroviral de alta eficacia”**

**AUTOR: Matías Weskamp**

**TUTOR: Prof. Dr. Sergio H. Lupo**



**UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA  
SEDE REGIONAL ROSARIO**

**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud**

**CARRERA DE MEDICINA**

**2 de Agosto 2011**

## **INDICE**

RESUMEN-----	2
INTRODUCCIÓN-----	4
PROBLEMA -----	15
OBJETIVOS-----	16
MATERIALES Y MÉTODOS-----	17
RESULTADOS-----	20
DISCUSIÓN-----	31
CONCLUSIÓN-----	36
BIBLIOGRAFÍA -----	37
ANEXO-----	41
-CONSENTIMIENTO INFORMADO	

## RESUMEN

**Objetivos:** Investigar la prevalencia de hipovitaminosis D en un grupo de pacientes infectado por el VIH con y sin TAAE y determinar si existe alguna diferencia entre los diferentes tratamientos.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal. Se tomaron muestras de sangre a 43 pacientes, en el año 2011, que son asistidos en el Instituto CAICI para el análisis de Vitamina D, calcio, fósforo, carga viral y número de linfocitos CD4. El resto de las variables se obtuvieron de las Historias Clínicas de los pacientes las cuales fueron analizadas a través de métodos estadísticos paramétricos y no paramétricos.

**Resultados:** El 67% corresponde al sexo masculino. El 100% era de raza blanca y de procedencia urbana. El promedio de edad es de 44 años y la vía de transmisión principal fue la sexual (100%). El 79% de las muestras se tomaron en otoño.

El 56% de los pacientes presentó hipovitaminosis D. De estos, 83% están recibiendo TAAE.

De estos el 43% tenían en su esquema efavirenz, 9% tenofovir, 24% efavirenz/tenofovir, y el 24% otros.

El valor promedio de vitamina D en el grupo de pacientes con déficit de la misma fue de 22,5 ng/ml.

El 60% correspondía a un déficit leve.

**Conclusiones:**

1. Más de la mitad de los pacientes VIH estudiados presentaron niveles de vitamina D por debajo de lo normal.
2. No se observó una diferencia entre las distintas drogas antirretrovirales o esquemas utilizados ( $P=0,4$ ).
3. Debería aumentarse el número de pacientes para la confirmación de estos resultados.

## INTRODUCCIÓN

La epidemia producida por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) sigue creciendo en todo el mundo. Según estimaciones hechas por ONUSIDA/OMS hay 33,3 millones de personas viviendo con VIH en todo el mundo, 2,6 millones de nuevas infecciones y 1,8 millones de muertes como consecuencia de la progresión de la enfermedad a SIDA. En lo que respecta a Centro y Sudamérica hay 4,1 millones de personas viviendo con VIH, 270.000 nuevas infecciones y 260.000 muertes secundarias a SIDA. (1)

### GLOBAL REPORT

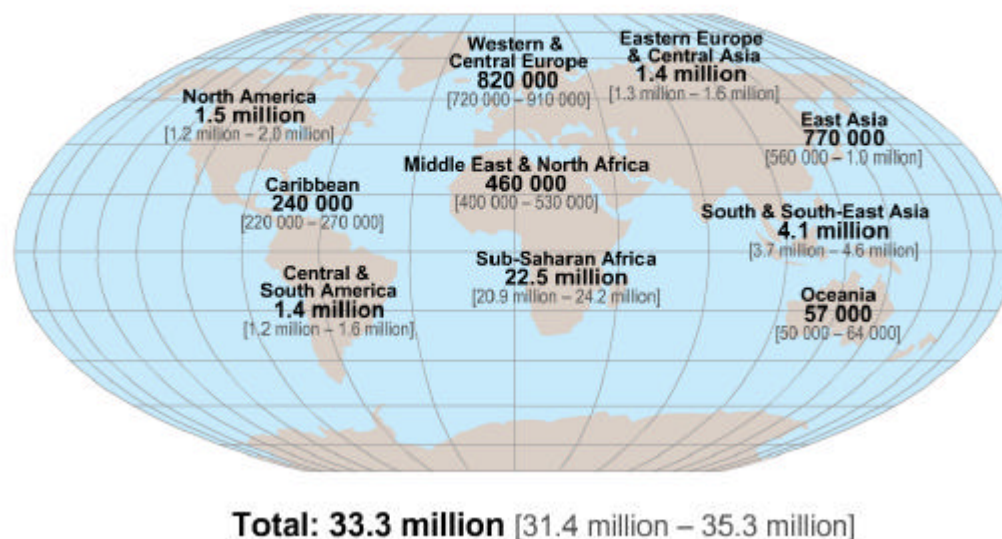
#### Global summary of the AIDS epidemic | 2009

<b>Number of people living with HIV</b>	Total	33.3 million [31.4 million–35.3 million]
	Adults	30.8 million [29.2 million–32.6 million]
	Women	15.9 million [14.8 million–17.2 million]
	Children (<15 years)	2.5 million [1.6 million–3.4 million]

<b>People newly infected with HIV in 2009</b>	Total	2.6 million [2.3 million–2.8 million]
	Adults	2.2 million [2.0 million–2.4 million]
	Children (<15 years)	370 000 [230 000–510 000]

<b>AIDS deaths in 2009</b>	Total	1.8 million [1.6 million–2.1 million]
	Adults	1.6 million [1.4 million–1.8 million]
	Children (<15 years)	260 000 [150 000–360 000]

Adults and children estimated to be living with HIV | 2009



En nuestro país la forma de transmisión cambió a lo largo del tiempo. Mientras que en los años '80 y gran parte de los '90 la principal vía era a través de las drogas intravenosas, ahora, la transmisión sexual en menores de 35 años heterosexuales, es la forma de contagio en mayor crecimiento. Esto implica el aumento de la infección en las mujeres, lo cual explica que la relación hombre/mujer es prácticamente igual. Si la forma más importante de transmisión es sexual (80%), las políticas de salud deberían hacer especial hincapié en la realización de campañas de salud reproductiva y educación sexual. (3)

Asimismo, la epidemia está afectando en mayor proporción a la población en condiciones de pobreza y/o con bajo nivel educativo. En este sentido, el 86% de los casos de VIH-SIDA registrados entre población de 15 a 34 años presenta escolaridad primaria completa como máximo nivel educativo alcanzado. Además

del nivel educativo, otros factores como el inicio sexual a tempranas edades, las relaciones sexuales no planificadas o bajo coacción, el sexo no seguro y el consumo de alcohol y drogas, impactan sobre los jóvenes aumentando su vulnerabilidad frente al VIH-SIDA. (3)

La historia natural de la infección por HIV se divide en diferentes estadios:

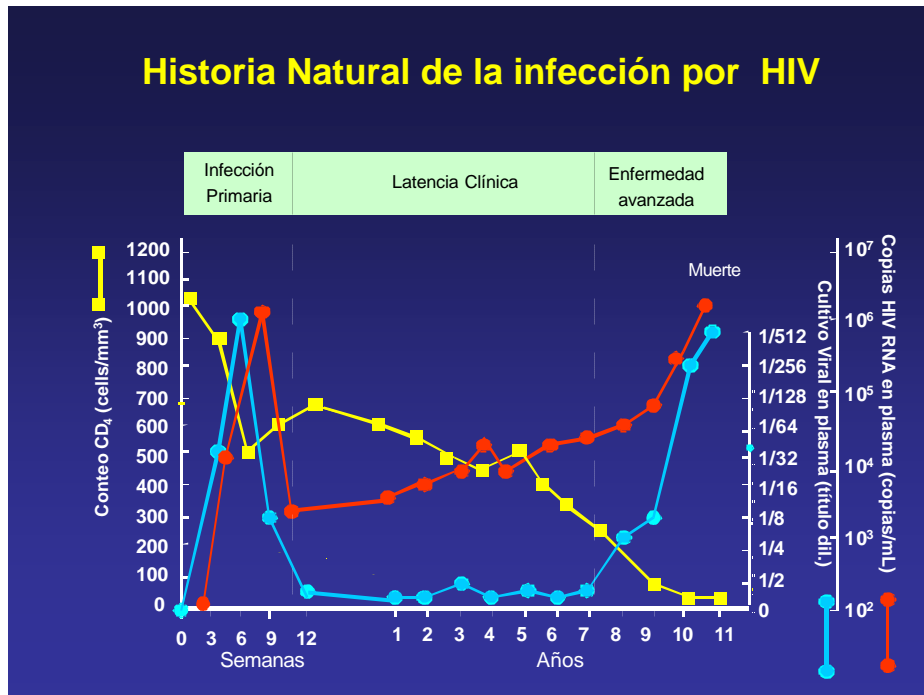
- ✚ transmisión viral;
- ✚ infección primaria (síndrome retroviral agudo);
- ✚ infección crónica (asintomática o sintomática).

Las manifestaciones clínicas del síndrome retroviral agudo son variables e inespecíficas, pudiendo ir desde una infección asintomática a una enfermedad severa; inclusive, una infección oportunista. (2)

La infección crónica se caracteriza por un largo período de latencia clínica que puede variar de 5 a 20 años, con replicación viral continua y persistente y declinación progresiva del recuento de linfocitos CD4+.

De acuerdo con el nivel del recuento de CD4+, se presentarán diferentes enfermedades oportunistas y complicaciones asociadas. (2)

## Historia Natural de la infección por HIV



En los últimos dos años, en Argentina y en el mundo, el acceso al tratamiento antirretroviral ha mejorado de forma palpable. En este caso, Argentina es uno de los pocos países Latinoamericanos que cuenta con una ley—23.798 sancionada en 1990—para proteger a las personas que viven con VIH-SIDA. Esta, habilitó la creación del Programa Nacional de SIDA que asegura la atención y el tratamiento a todo aquel que viva con VIH-SIDA, y forma parte de una serie de derechos, leyes, instituciones y programas desarrollados para cuidar a la población infectada. (2)

La introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE), ha tenido un profundo impacto por la reducción de la carga viral y la reconstitución del sistema inmune en pacientes con VIH o SIDA. Además, se ha observado un impacto muy significativo en la historia natural de la infección, representado por un descenso



considerable en la morbi-mortalidad asociada a esta enfermedad y una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

El inicio de la terapia antirretroviral, tiene algunas indicaciones precisas y otras no tanto respecto al inicio de la misma como se observa en el siguiente cuadro:

## IAS-USA Guías 2010:cuando comenzar

Asymptomatic Infection	Recommendation
▪ CD4+ cel <b>&lt; 500 cel/mm<sup>3</sup></b>	▪ <b>Comenzar TAAE</b>
▪ CD4+ cel <b>&gt; 500 cel/mm<sup>3</sup></b>	▪ <b>Debería ser considerado*</b>
<b>Condiciones clínicas que favorecen el comienzo del TAR independiente del recuento de CD4</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfermedad sintomática</li> <li>▪ Infección aguda oportunista</li> <li>▪ Embarazo</li> <li>▪ Pacientes con más de 60 años</li> <li>▪ HIV-1 RNA &gt; 100,000 copias/mL</li> <li>▪ Rapida declinación en los CD4+ cell count (&gt; 100 cells/mm<sup>3</sup>/año)</li> <li>▪ HBV or HCV coinfección activa</li> <li>▪ Enfermedad CV o con alto riesgo de padecerla</li> <li>▪ Infección primaria sintomática por el HIV</li> <li>▪ Nefropatía relacionada al HIV</li> <li>▪ Pareja serodiscordante</li> </ul>	

\*Al menos que sea controlador de elite/ cd4 estables/CV baja

Thompson MA, et al. JAMA. 2010;304:321-333.

El tratamiento consiste en un régimen terapéutico constituido por una combinación de al menos tres drogas que incluyen generalmente el uso de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), y una tercera droga que puede ser un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) o un inhibidor de proteasa (IP). (2-3-7)



La población seropositiva alcanza cada vez edades mayores, y está en consecuencia más expuesta a la aparición de enfermedades crónicas degenerativas debidas a la exposición prolongada al virus del VIH y a la terapia antirretroviral. Inicialmente, fueron reportadas anormalidades metabólicas como dislipidemia, insulina resistencia, las cuales contribuyen a aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, y lipodistrofia, que consiste en una distribución anómala del tejido adiposo. Posteriormente, se empezaron a reportar alteraciones en el metabolismo óseo. (4-5-6)

Actualmente, más de 2/3 de los individuos recientemente infectados, viven en regiones del mundo extremadamente pobres, donde existe una alta prevalencia de

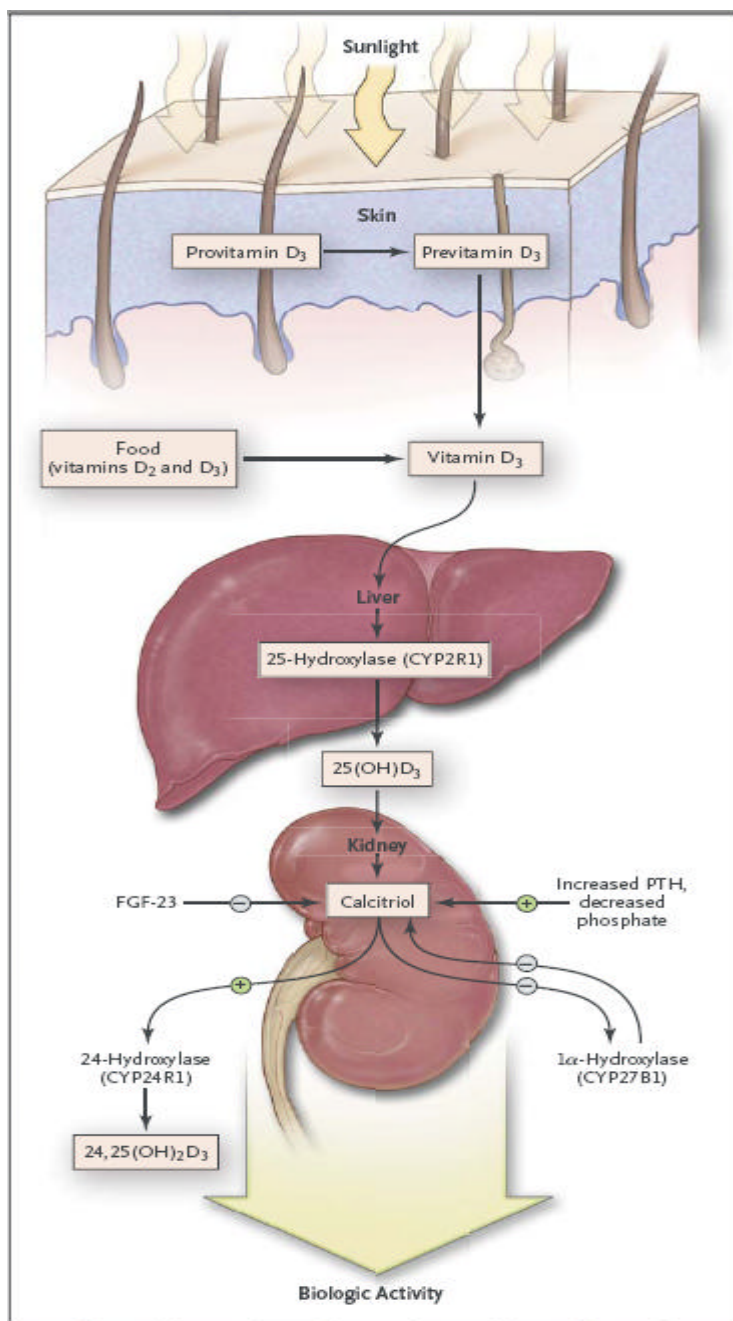
déficits nutricionales. Un déficit de macronutrientes ha sido asociado con un incremento en el número de manifestaciones clínicas y de mortalidad relacionada al SIDA (1-8). Además, algunos estudios han demostrado como los beneficios de estar correctamente alimentados con los adecuados aportes vitamínicos, pueden llevar a una mejoría en el sistema inmune de las personas con VIH (8-9).

En lo que respecta específicamente al déficit de vitamina D, se le ha prestado mucha atención en su importancia como hormona esteroide y sus propiedades como inmunomoduladora desde que el receptor nuclear de vitamina D fue descubierto en varias células, especialmente en linfocitos T, B, monocitos y células dendríticas. Previamente al advenimiento de los antibióticos, la vitamina D era usada en el tratamiento de las infecciones bacterianas. A pesar de estos avances, mucho queda por conocerse con respecto al rol de la vitamina D en la infección por el VIH y como su déficit puede afectar en la progresión de la enfermedad. Bajos niveles de vitamina D y el polimorfismo del receptor de vitamina D, han sido asociados con bajo recuento de linfocitos CD4, baja actividad inmunológica y progresión a SIDA. (8-10-11-12)

El déficit de vitamina D ha dejado de estar asociado al simple concepto de ser solo causa de raquitismo y osteomalacia. Mucha evidencia ha asociado este déficit al síndrome metabólico, DBT, alteraciones inmunológicas, HTA y cáncer. Recientemente, la vitamina D ha sido sugerida como un biomarcador emergente para la patología cardiovascular. A pesar de esto, el mecanismo exacto que explicaría los múltiples efectos de la vitamina D en los diferentes tejidos, es aún desconocido. El único factor común es que el receptor de la vitamina D fue descubierto en numerosos tejidos como ser: páncreas, musculo liso de los vasos

sanguíneos y de las células cardíacas, y en el sistema renina-angiotensina. (11-13-16-17)

La vitamina D se obtiene en su forma natural por la exposición de la piel a los rayos del sol que convierte 7-dehidrocolesterol (provitamina D<sub>3</sub>) en colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>), el cual se une a la proteína fijadora de vitamina D (VDBP), que viene por la sangre, y es transportado por medio de esta al hígado. La segunda fuente de vitamina D es a través de la ingesta oral, mediante la transformación de ergosterol (vitamina D<sub>2</sub>) en plantas y hongos. Las vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, son metabolizadas en el hígado a 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D) y este en los riñones a su forma activa 1,25 dihidroxivitamina D



(1,25(OH)<sub>2</sub>D), la cual es una hormona esteroidea vital para el metabolismo óseo y del calcio. Otros factores tales como época del año, latitud, hora del día,

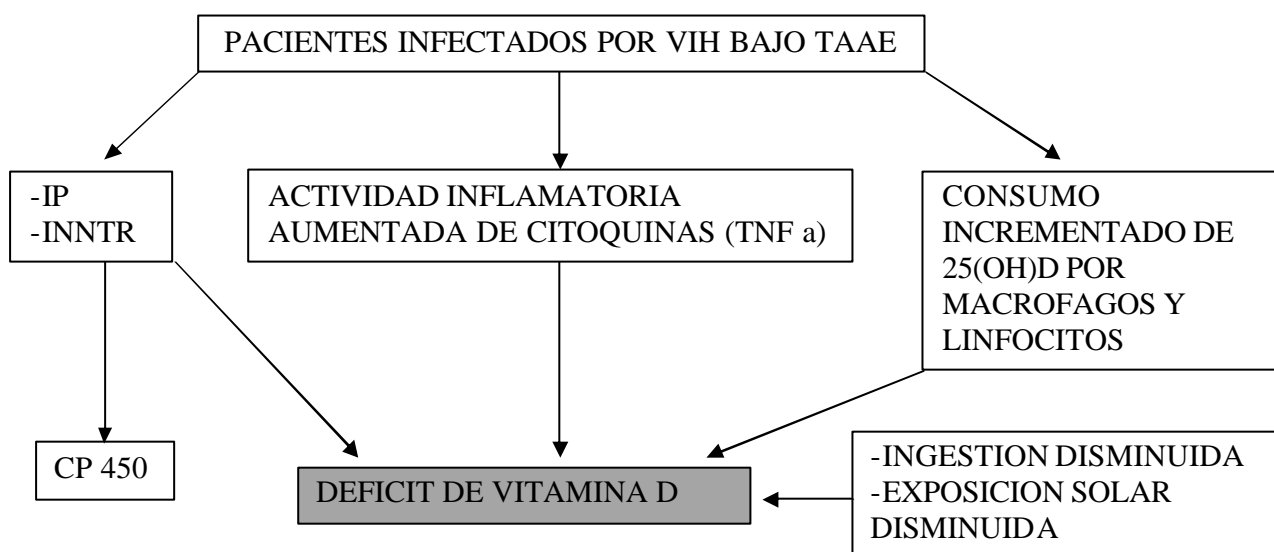
pigmentación de la piel, desnutrición, edad y el uso de protector solar pueden influir en la producción cutánea de vitamina D. (11-13-14-15)

En adultos sanos, el déficit de vitamina D se puede manifestar de manera sutil con leve hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario, causando pérdida del hueso trabecular y adelgazamiento del hueso cortical, acarreado un riesgo aumentado de osteoporosis y fracturas. Previamente a la introducción de la terapia antirretroviral, pocos eran los estudios que indicaban una alteración en el metabolismo óseo de los pacientes VIH positivos. A pesar de esto, fue recientemente confirmado que los pacientes infectados presentan un riesgo aumentado de disminución de la masa ósea y osteoporosis. A pesar que en un principio estas alteraciones eran atribuidas al uso de la terapia Antirretroviral, fue luego confirmado que sus orígenes se deben a una serie de factores, siendo uno de los más importantes las alteraciones metabólicas de la vitamina D. (4-6-11-14)

Algunos mecanismos propuestos para explicar el déficit de vitamina D en pacientes VIH positivos son: a) el propio virus disminuye los niveles de vitamina D a través de la acción de citoquinas proinflamatorias como por ejemplo el Factor de Necrosis Tumoral (FNTa); b) el consumo de 25(OH)D por los macrófagos y linfocitos a medida que la enfermedad avanza; y c) el grupo de antirretrovirales que se utiliza; los inhibidores de proteasa (IP), bloquean la hidroxilación de 25(OH)D y la bioactivación de 1,25(OH)<sub>2</sub> en los riñones, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) aumentan el catabolismo de 25(OH)D y 1,25(OH)<sub>2</sub>D, y el Tenofovir (INTR), que perturbaría la síntesis celular (mitocondrial y/o nuclear) de ADN, lo que resultaría en una expresión alterada de genes. Esta alteración en la expresión genética para genes involucrados en el

mantenimiento de la regulación ósea podría explicar la observación clínica de la pérdida de densidad ósea durante el tratamiento con esta droga. (18-24)

## POSIBLES MECANISMOS DEL DEFICIT DE VITAMINA D EN PERSONAS INFECTADAS POR EL VIH



Interpretar la importancia de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D en el rango de “insuficiencia” es difícil por varios motivos. Primero, casi todos los laboratorios de referencia han aumentado el límite inferior normal a 30 ng por mililitro. Segundo, aunque hay varias maneras de medir la 25-hidroxivitamina D (radioinmunoensayos, pruebas enzimáticas y cromatografía líquida con espectrometría de masas), la precisión y la exactitud de estas pruebas son problemáticas. Tercero, las cifras séricas de 25-hidroxivitamina D cambian según la estación, la exposición a la luz solar y el consumo alimentario. La exposición

regular al sol (según su fuerza) puede aumentar la cifra de 25-hidroxivitamina D. (31)

Si se emplean estas cifras, la insuficiencia estimada de vitamina D es del 50-80% en la población general. (31)

En la mayoría de los trabajos publicados hasta la actualidad se observa una creciente preocupación por la elevada prevalencia del déficit de esta hormona, tomando un valor de corte para confirmar un déficit de la misma en 30 ng/ml (75 nmol/L) y, a partir de este, categorizar a los valores como leves, moderados y bajos de vitamina D mediante valores no estandarizados. Lo que si se ha podido observar en los diferentes estudios es la importancia de decretar un valor mínimo, a partir del cual se incrementa el riesgo de padecer alguno de los problemas que se pueden producir por el déficit de esta hormona. (4-19-20)

Como la lectura de muchos trabajos sugiere, tomaremos los siguientes valores para clasificar a nuestros pacientes en 4 grupos en función de la normalidad o disminución de la vitamina:

1. NORMAL  $\geq 30$  ng/ml (75 nmol/L);
2. LEVE 29-20 ng/ml (74-50 nmol/L);
3. MODERADO 10-19 ng/ml (49-25 nmol/L);
4. SEVERO  $< 10$  ng/ml (25 nmol/L).

## **PROBLEMA**

Los pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral de alta eficacia presentan una mayor prevalencia de hipovitaminosis D.



## **OBJETIVOS**

### Objetivos

- ✓ Investigar la prevalencia de hipovitaminosis D en un grupo de pacientes infectado por el VIH con y sin terapia antirretroviral de alta eficacia.
  
- ✓ Determinar si existe alguna diferencia entre los diferentes esquemas terapéuticos con respecto al déficit de vitamina D.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal.

Se estudió un grupo de pacientes con infección por VIH con y sin tratamiento antirretroviral de alta eficacia, basándose en el criterio clínico y las guías estándar de tratamiento .

Se estudiaron valores plasmáticos de: Vitamina D, calcio, fósforo, carga viral y número de linfocitos CD4.

Los pacientes, son asistidos en el Instituto CAICI de la ciudad de Rosario.

VARIABLES A ANALIZAR EN CADA GRUPO:

- 1- Edad.
- 2- Sexo.
- 3- Raza.
- 4- Lugar de residencia
- 5- Estación del año en que se toma la muestra
- 6- Vía probable de contagio.
- 7- Estado de la carga viral.
- 8- Estado de los linfocitos CD 4.

9- Eventos clínicos relacionados o no a VIH.

10-Vitamina D.

11-Cálcio.

12-Fósforo.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Las variables cuantitativas se evaluaron con la prueba de la  $t$  de Student, y se calculó el promedio y desvío estándar. Los gráficos a utilizados para expresar los resultados fueron histogramas y/o gráficas de distribución de frecuencias.

Las variables cualitativas se evaluaron con la prueba Chi cuadrado, y se calcularon porcentajes. Los gráficos utilizados para expresar los resultados son Tablas y/o Tortas.

Las comparaciones entre ambos grupos se realizaron mediante la aplicación de pruebas de hipótesis. Se consideraron significativas las pruebas con valor de  $P < 0,05$ .

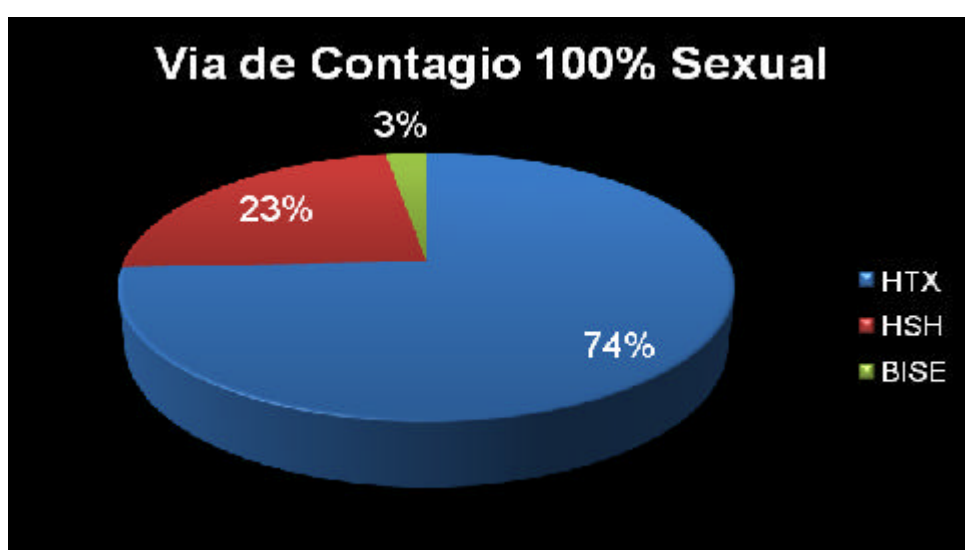
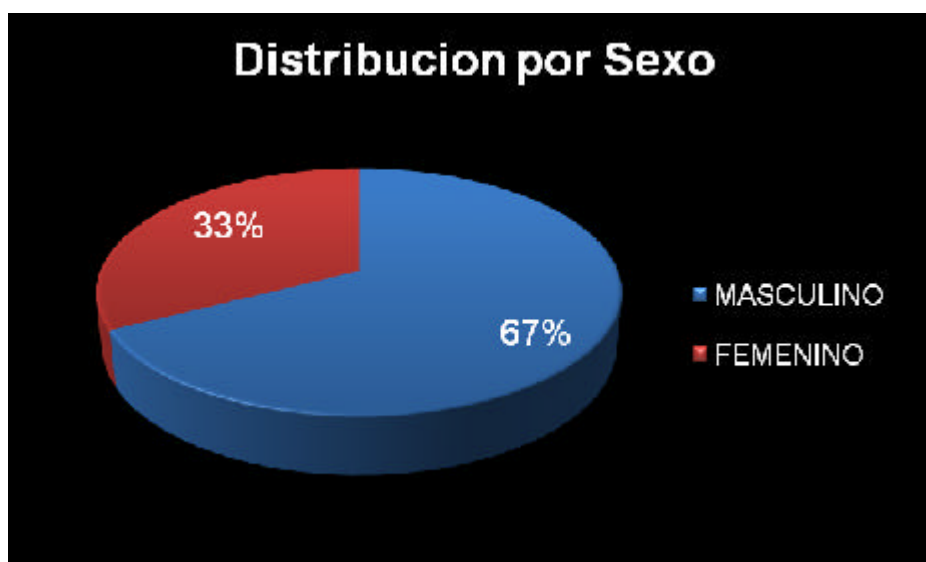
**Consideraciones éticas:** El ensayo se efectuó siguiendo las recomendaciones para la investigación biomédica (XVIII Asamblea Médica Mundial, Venecia/1983) y Declaración de Helsinki (1964-2000/4/8)

Los pacientes bajo tratamiento recibieron las drogas antirretrovirales de acuerdo al estándar actual de atención. Los exámenes de laboratorio adicionales requeridos para el estudio, se realizaron en las muestras de sangre extraídas durante los controles de laboratorio necesarios para una buena práctica asistencial.

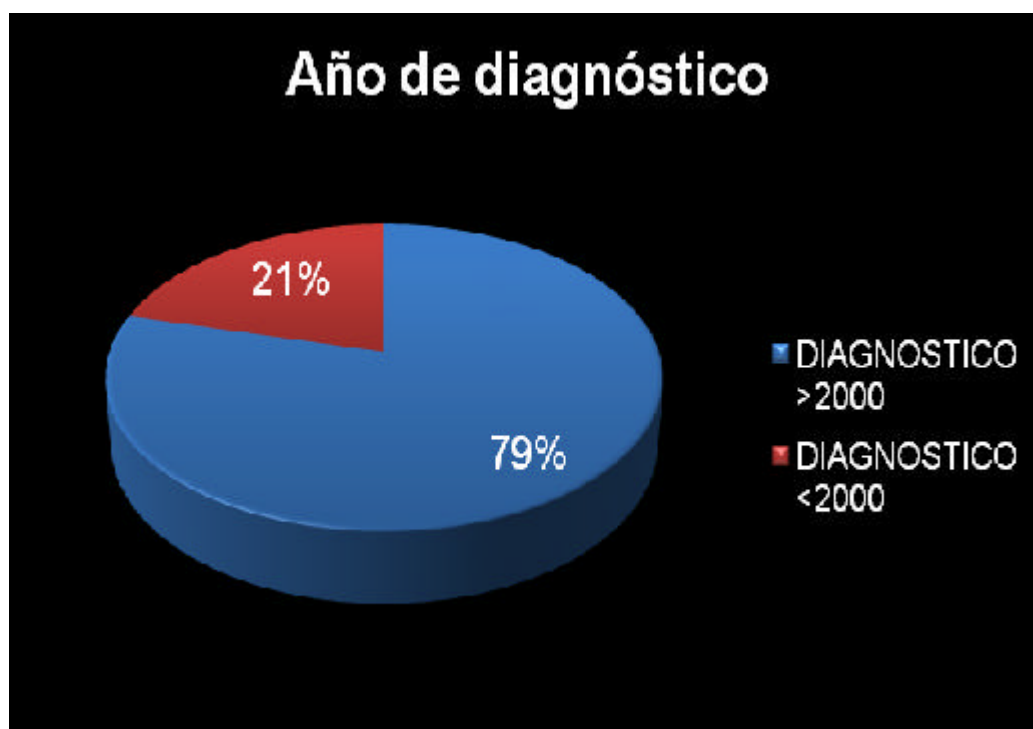
Todos los pacientes fueron informados de los propósitos del estudio y consintieron participar del mismo.

## RESULTADOS GENERALES

Se estudiaron un total de 43 pacientes de los cuales el 67% (29) correspondía al sexo masculino, y el 33% (14) restante al femenino. El 100% era de raza blanca y de procedencia urbana. El promedio de edad fue de 44 años (24-67) y la vía de transmisión principal fue la sexual (100%). Dentro de esta, la forma heterosexual predominó por sobre el resto.

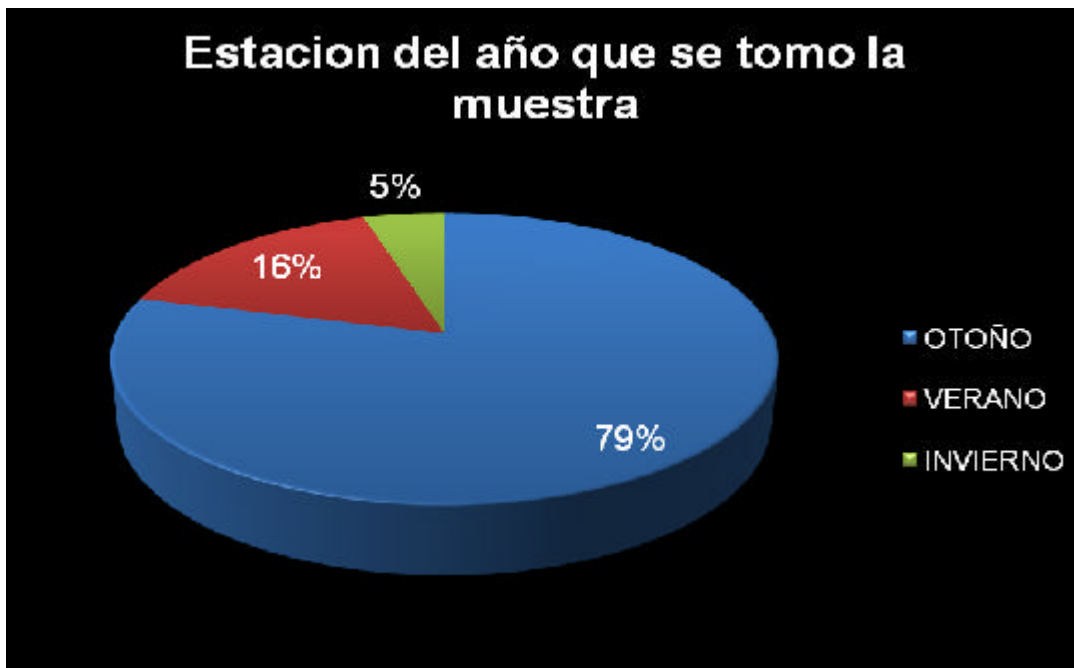


Al 79% se le realizó el diagnóstico de infección por VIH después del año 2000.



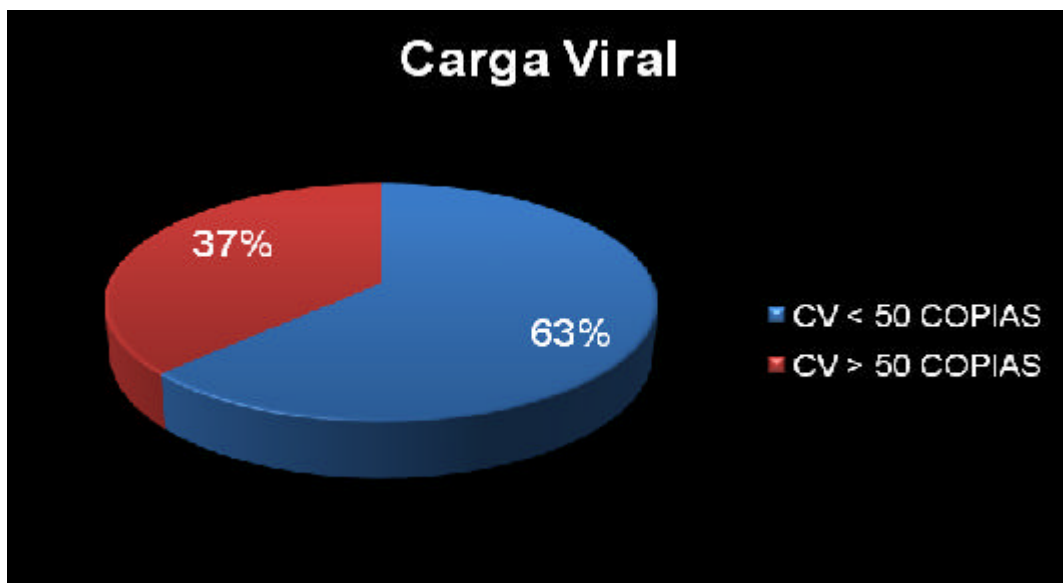
El tiempo de infección promedio del total de pacientes fue de 74 meses (min 4 – max 228).

La estación del año en la cual se tomaron la mayor cantidad de muestras fue el otoño 79% (34) seguida del verano 16% (7), quedando relegado el invierno con el 5% (2).

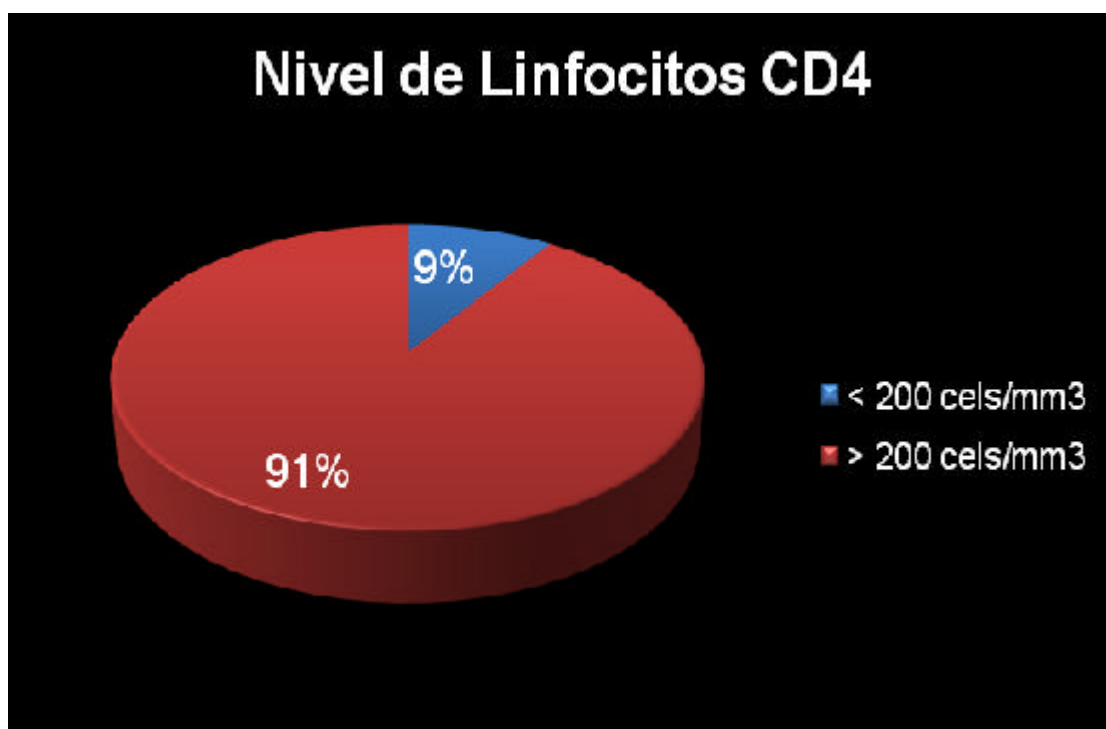


En lo que respecta al promedio de Carga Viral (CV) obtuvimos un resultado de 11492 copias, un Desvío Standard (DS) de 43800 y un Modo de 50.

Del total de pacientes, el 63% (27) tenía CV indetectable (<50 Copias) mientras que el resto (37% (16)), estaba detectable (>50 Copias).

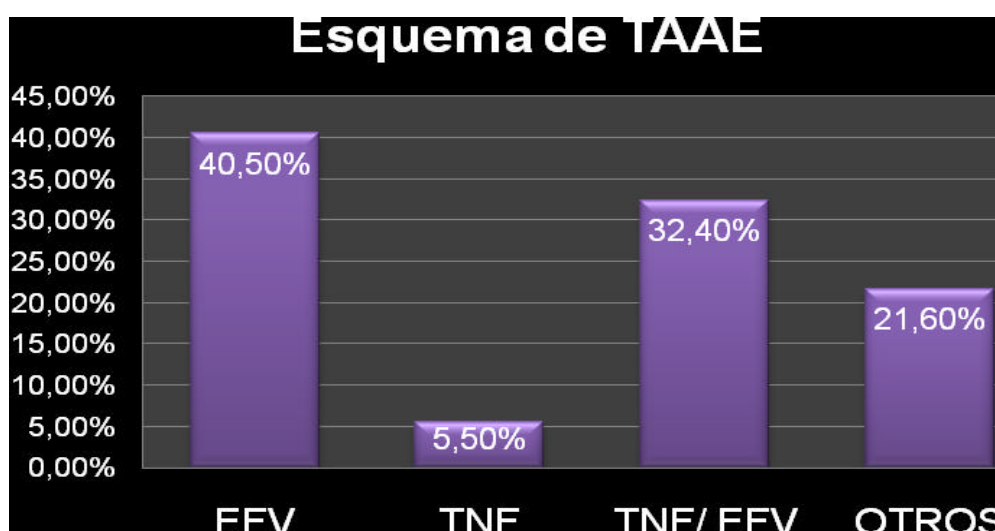
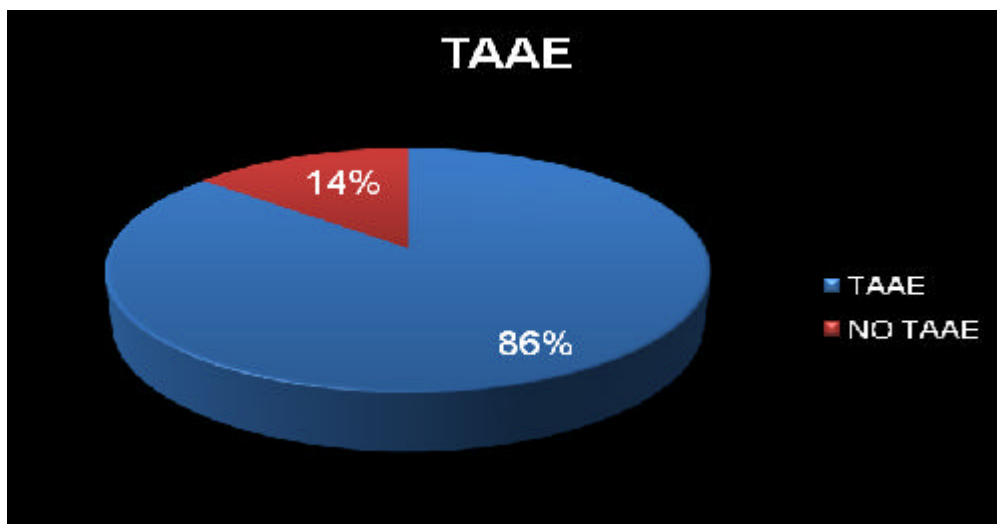


El 91% de los pacientes tenía los linfocitos T CD4 (LTCD4) por encima de 200 células por milímetro cúbico (cels/mm<sup>3</sup>). El promedio del total de LTCD4 fue de 542 cels/mm<sup>3</sup> y, del porcentaje de los mismos, de 27%. El DS fue de 248 cels/mm<sup>3</sup> con un valor máximo de 1092 y mínimo de 104 cels/mm<sup>3</sup> respectivamente.



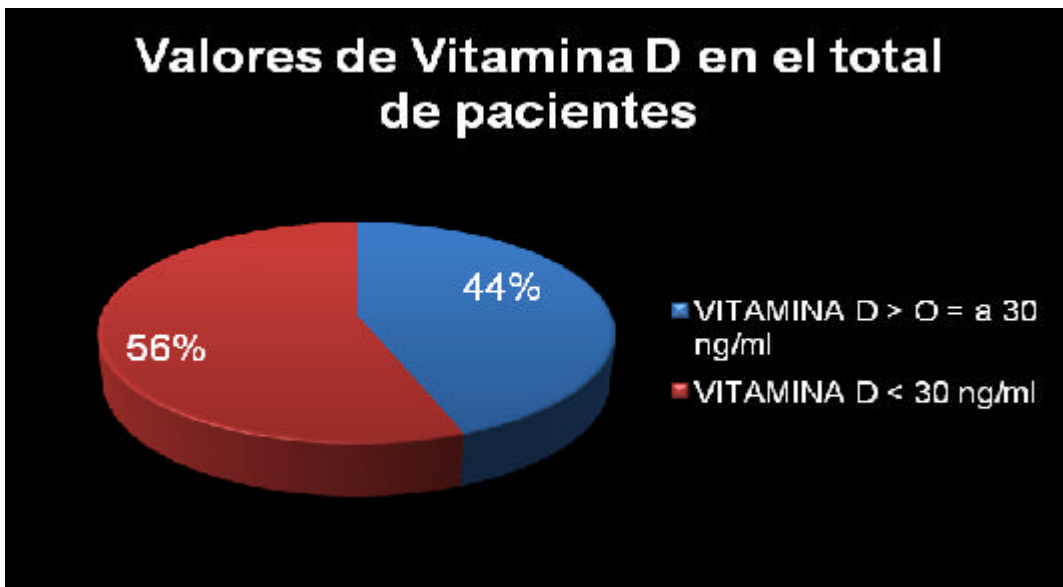
De los pacientes analizados, el 86% (37) de los mismos estaban recibiendo terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE). De estos el 40,5% (15) tenía dentro de su esquema de tratamiento Efavirenz (EFV); 5,5% (2) Tenofovir (TNF); 32,4% (12) TNF/EFV y 21,6% (8) representa a otros esquemas con otras drogas dentro del mismo (Inhibidores de Proteasa y Nevirapina, sumados al resto de los Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa no TNF).





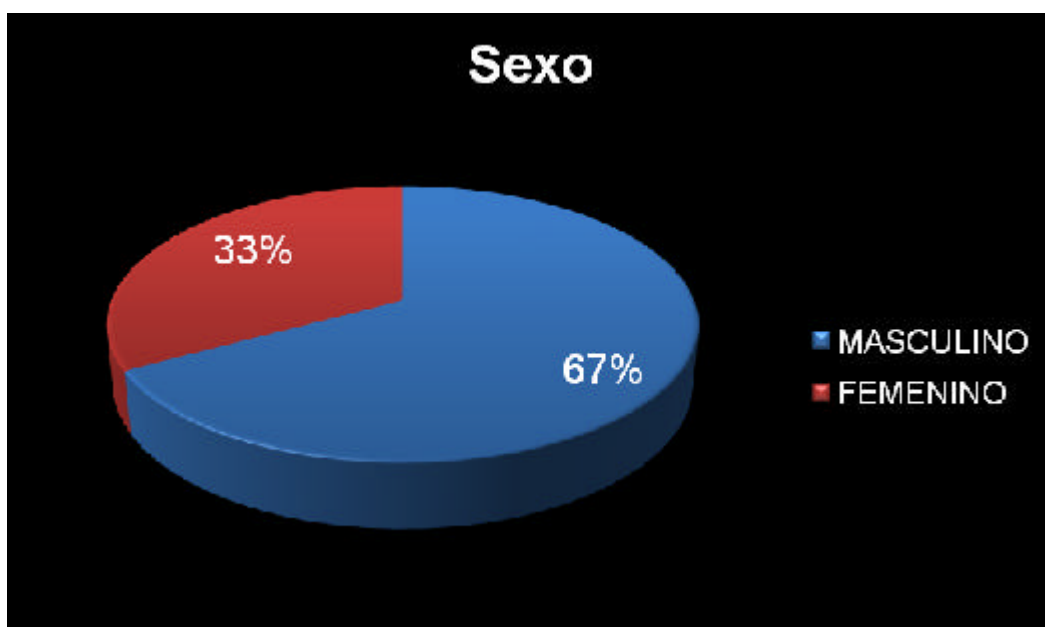
El valor promedio de vitamina D obtenido del análisis de las muestras de suero extraídas a los pacientes fue de 31 ng/ml (min 6 – max 100 ng/ml) con un DS de 18 ng/ml. El 44% (18) tenía valores mayores o iguales a 30 ng/ml, mientras que en el 56% (25) restante los valores se encontraban por debajo de dicha cifra.

Los valores promedio de Calcio (Ca) y Fósforo (P) fueron de 8,9 y 3,45 mg/dl respectivamente para el total de pacientes.



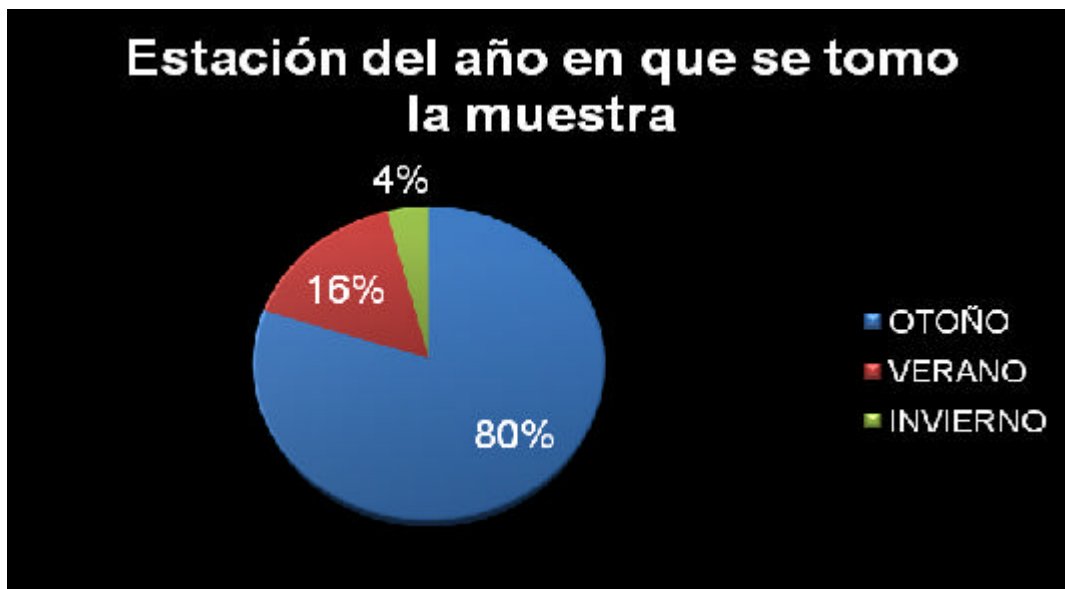
#### RESULTADOS EN PACIENTES CON HIPOVITAMINOSIS D

En nuestra cohorte de pacientes, el 67% (16) son de sexo masculino.

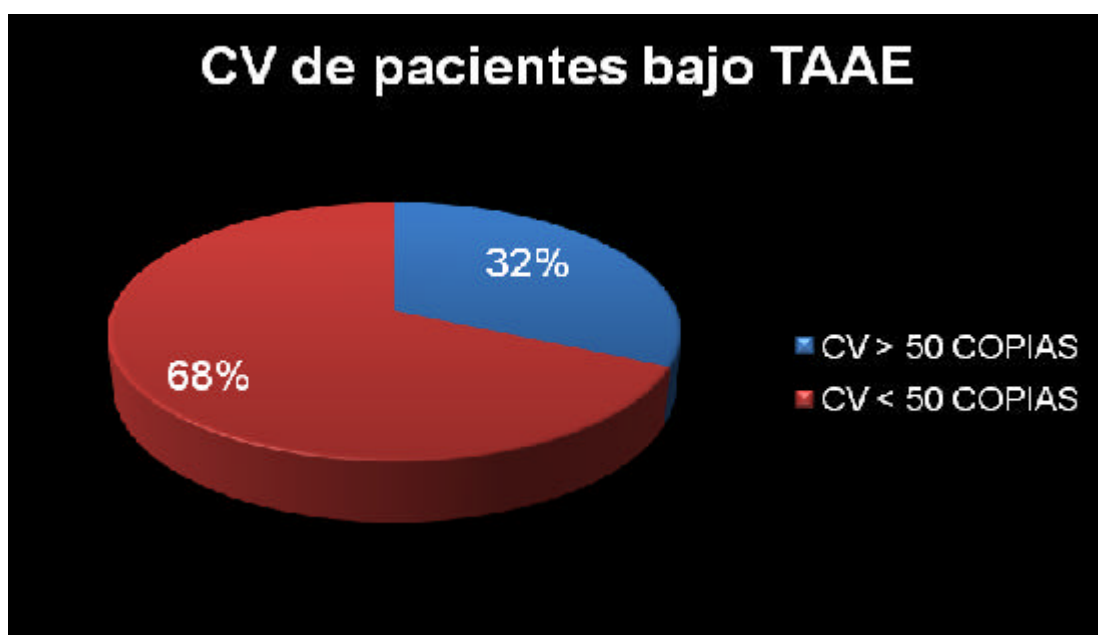


La edad promedio del grupo era de 44 años y el tiempo de infección de 75,5 meses.

El 80% (20) de las muestras en este grupo de pacientes fueron tomadas en otoño, 16% (4) en verano y 4% (1) en invierno.



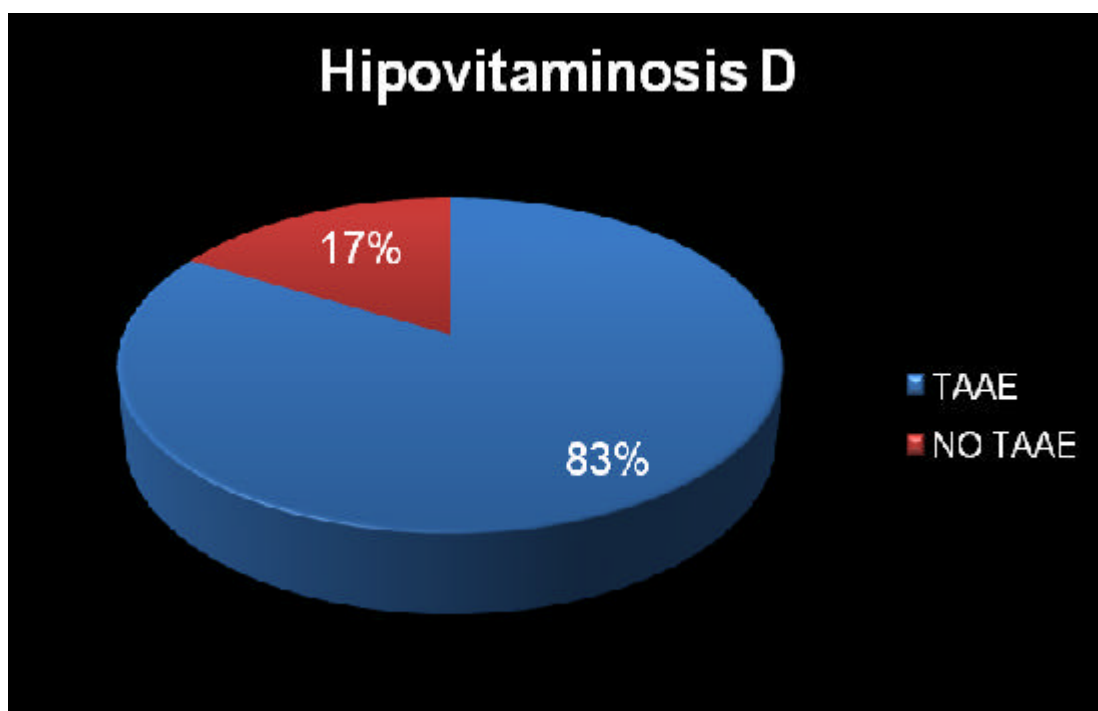
La CV se dividió entre los que no estaban bajo TAAE, de los cuales se obtuvo el promedio de 21172,8 copias y el DS 88598,5, y los que estaban bajo TAAE, los cuales se dividieron en CV detectable 32% (7) versus indetectable 68% (15).



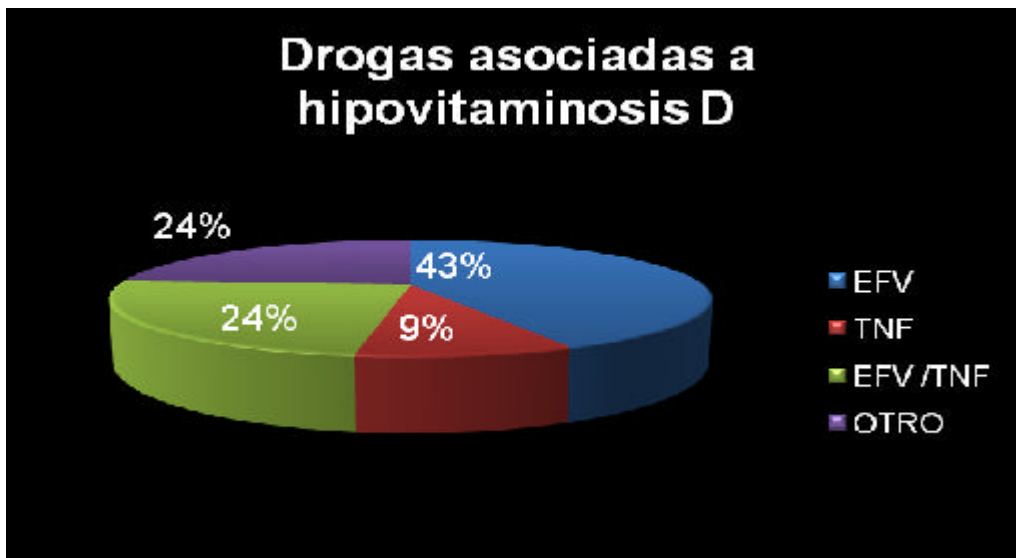
Los CD4 *promedio* del total de pacientes incluidos en este grupo fue de 537,9 cels/mm<sup>3</sup> (27,9%) y el DS para dicha muestra fue de 254,2 cels/mm<sup>3</sup> (9,7%).

Como expresamos anteriormente, el 56% (25) de los pacientes estudiados presentaban hipovitaminosis D.

De estos pacientes, el 83% (22) están recibiendo TAAE. El 17% (3) restante no recibieron nunca tratamiento.

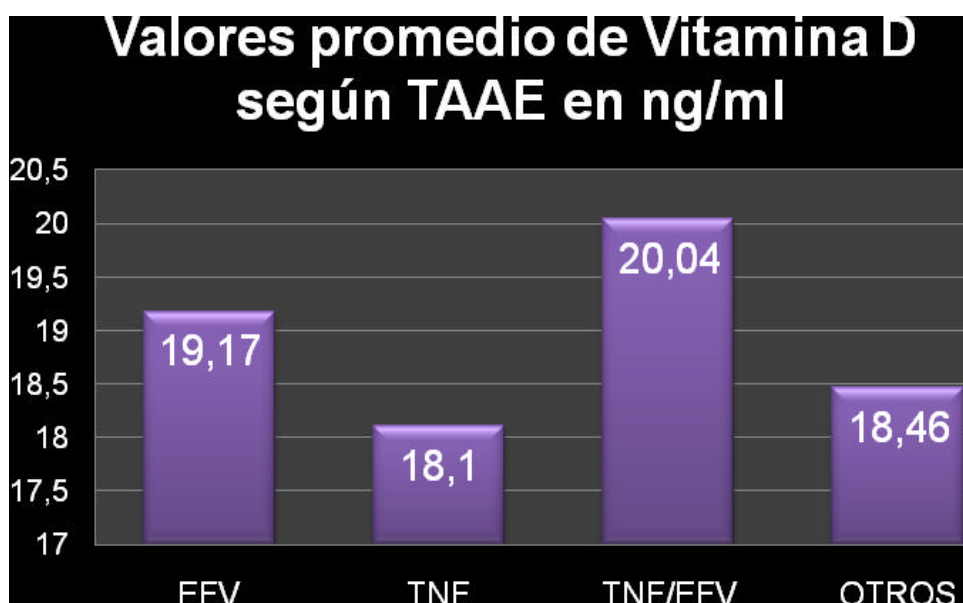


Del 83% de pacientes que estaban recibiendo TAAE el 43% (9) tenían en su régimen de tratamiento efavirenz, el 9% (2) tenofovir, el 24% (5) efavirenz/tenofovir, y el 24% (5) restante estaban con otros esquemas que no incluían a ninguno de los fármacos mencionados anteriormente.



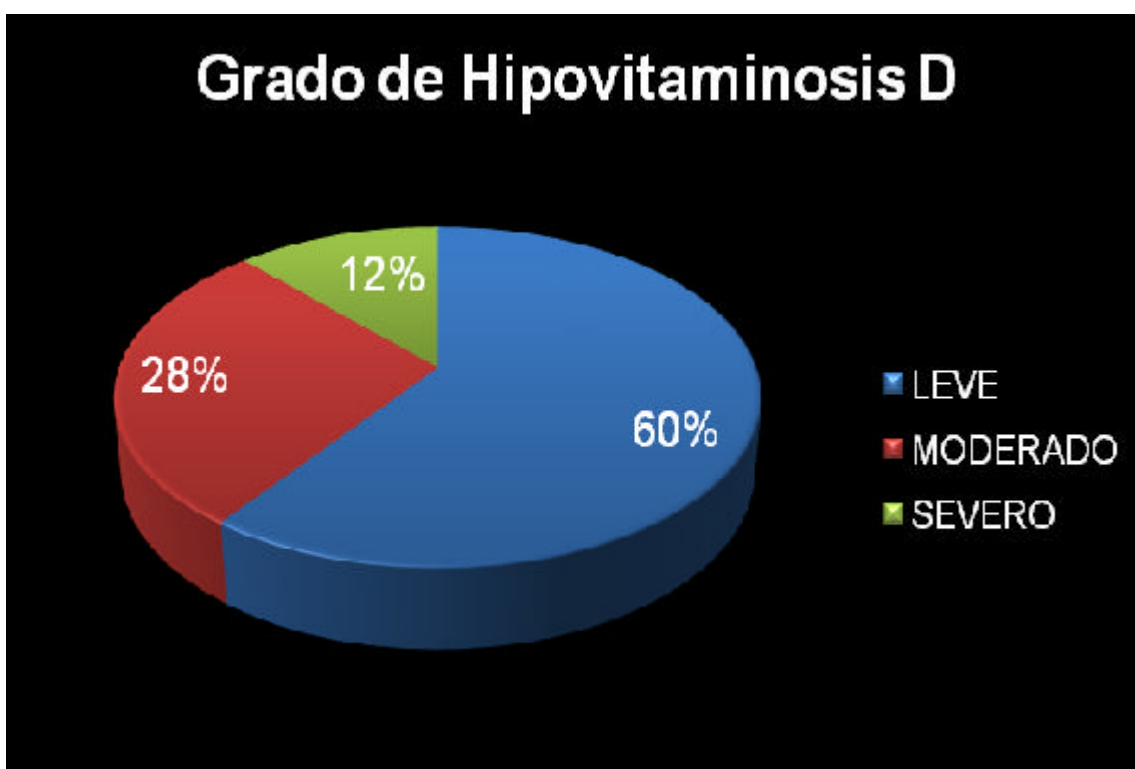
En estos pacientes el nivel de vitamina D promedio fue de 19 contra 26,1 ng/ml que demostro el 17% (3) de los pacientes no tratados con TAAE. El promedio de la suma entre ambos valores es de 22,5 ng/ml.

A la hora de analizar el valor promedio de déficit de vtamina D según el TAAE que estaban recibiendo, obtuvimos los siguientes resultados:



Del total de pacientes con hipovitaminosis D:

- ⊕ 60% (15) leve;
- ⊕ 28% (7) moderado;
- ⊕ 12% (3) severo.



Los valores de Calcio y Fósforo promedio para los tratados fue de 8,8 y 3,4 mg/dl respectivamente contra 8,7 y 3 mg/dl que presentaron los no tratados.

Con respecto al análisis entre los distintos tratamientos y combinaciones, no se observó diferencias estadísticamente significativas entre los mismos (P=0,4).

	EFV	TNF	TNF/EFV	OTROS
% DE PACIENTES	42	12	25	21
VALOR PROMEDIO DE VITAMINA D EN ng/ml	20,4	22,6	21,7	18,4

## DISCUSION

El primer dato de importancia en este estudio es que el 56% de los pacientes VIH positivos estudiados, presentaron niveles de vitamina D por debajo de los valores poblacionales normales (60% leve, 28% moderado y 12% severo). Estos datos no son posible de ser comparados con estudios en Argentina por ser el primero con estas características en pacientes con VIH.

Un estudio llevado a cabo en los Estados Unidos por Rodriguez, reportó valores de prevalencia de hipovitaminosis D de 74,4% en pacientes infectados por el VIH con un promedio de edad de 46 años, utilizando como valor de referencia 32 ng/ml. (26)

Si lo comparamos con uno llevado a cabo en Holanda con pacientes infectados por el VIH de ambos sexos que reportó una prevalencia del 58,1% de déficit de vitamina D en mujeres con un promedio de edad de 36,5 años, y tomando como valores de referencia 14 ng/ml en verano, observaremos que nuestros valores se encuentran por encima del estudiado por este grupo, predominando inclusive en un déficit leve de la misma. (18)

Resultados similares fueron reportados por Stephensen and cols. en una población seropositiva de adultos jóvenes de los Estados Unidos de Norteamérica, en quienes la prevalencia de hipovitaminosis D fue del 87% tomando como valor de corte 15 ng/ml. (9)

Otro trabajo de Seminari and cols. en Italia, encontraron que los niveles de esta hormona se encontraban por debajo de 18 ng/ml en el 81,2% de sus pacientes, cuya edad promedio era de 41 años y estaban bajo TAAE. (27)



Aparicio y colaboradores en España, también describieron una prevalencia similar (86%) evaluando pacientes de sexo masculino, tomando como valor de referencia menor a 10ng/ml. (28)

En el estudio MONET, se estudió un grupo de pacientes que estaba recibiendo TAAE (INTR+IP / INNTR) con CV < 50 copias, 80% sexo masculino, 91% raza blanca, con un promedio de edad de 44 años, que presentaron una prevalencia de hipovitaminosis D del 77%. En estos los bajos niveles se relacionaban con la época en que se tomo la muestra (más bajos desde enero-abril), la raza negra, el uso de efavirenz y de zidovudina. (20)

	2 INTR + IP	2 INTR + EFV	2 INTR + NVP	3 INTR (ZDV/3TC/ABC)
VALOR PROMEDIO DE VITAMINA D EN ng/ml	16.6	14.0	13,8	14,2

*Fox J, et al. MONET Trial 2010*

En otro estudio llevado a cabo por Pocaterra y colaboradores, observaron que la prevalencia de hipovitaminosis D era del 77,4% en su cohorte y en el intento de

buscar relacionar estos valores con la terapéutica utilizada, solo lo pudieron asociar, según su análisis al tenofovir. (29)

En una cohorte Suiza de pacientes estudiados por Mueller NJ and cols., que reunía características similares a la población estudiada, los niveles de vitamina D disminuyeron significativamente de 18,4 a 15,6 ng/ml con el uso de INNTR, comparado con un incremento no significativo de 16,8 a 17,2 ng/ml con el uso de IP. (19)

	INNTR PRE - TAAE	INNTR POST- TAAE	IP PRE-TAAE	IP POST-TAAE
VALOR PROMEDIO DE VITAMINA D EN ng/ml	18,4	15,6	16,8	17,2

*Mueller NJ, et al. AIDS 2010, 24:1127–1134*

Otro estudio llevado a cabo en Bélgica por Conesa-Botella A, and cols mostro los siguientes resultados en cuanto a relación de hipovitaminosis D con los diferentes esquemas terapéuticos (30):

	INNTR	IP
VALOR PROMEDIO DE VITAMINA D EN ng/ml	21,6	22,3

*Conesa-Botella A, et al. AIDS Research and Therapy 2010, 7:40*

En resumen, en la mayoría de estos trabajos se reporta una prevalencia elevada (cerca al 77% en promedio) de hipovitaminosis D, predominando niveles moderados-severos de la misma según la clasificación por nosotros utilizada. En el grupo estudiado en Rosario, la prevalencia es menor y leve en la mayoría de los casos.

Es importante remarcar que en nuestro estudio no se tuvieron en cuenta ni la alimentación, ni el grado de exposición al sol, debido a que en lo que a este último ítem respecta, son necesarios solamente 30 minutos de exposición diarias al mismo para satisfacer la producción necesaria de vitamina D de nuestro organismo y, nuestra zona comparada con muchos de los lugares de donde se realizaron diferentes trabajos, esta favorecida por el tiempo de exposición a la luz solar.

Con respecto a los antirretrovirales, los que más impacto han ocasionado sobre el déficit de vitamina D son efavirenz (aumentan el catabolismo de 25(OH)D y 1,25(OH)2D); tenofovir, que perturbaría la síntesis celular (mitocondrial y/o nuclear) de ADN. Esto produciría una expresión alterada de genes involucrados en el mantenimiento de la regulación ósea, con osteopenia secundaria. El aumento de PTH, favorecería el déficit de vitamina D. Con respecto a los IP bloquean la hidroxilación de 25(OH)D y la bioactivación de 1,25(OH)2 en los riñones).

Relacionando el déficit de vitamina D con los diferentes esquemas terapéuticos utilizados se puede apreciar que, aunque se observan tendencias, las diferencias de los valores de vitamina D entre los diferentes grupos de tratamiento, no arrojan resultados estadísticamente significativos ( $P=0,4$ ) a favor de alguna droga o esquema terapéutico.

## CONCLUSIONES

4. Más de la mitad de los pacientes VIH estudiados presentaron niveles de vitamina D por debajo de lo normal.
5. No se observó una diferencia entre las distintas drogas antirretrovirales o esquemas utilizados.
6. Debería aumentarse el número de pacientes para la confirmación de estos resultados.

## BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS, AIDS Epidemic Update 2009.
2. Lupo Sergio y Col. Clínica y Terapéutica de la Infección por VIH y SIDA. UNR Editora 2003, Rosario, 2003,5: 81-86.
3. Cechini E, González Ayala S. Infectología y enfermedades infecciosas. Ediciones Journal. 1º Edición 2008, Buenos Aires.
4. Conrado T, Demócrito de Barros M, Bandeira F, et al. Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease? Arq Bras Endocrinol Metab. 2010;54/2.
5. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. AIDS. 2003;1:(S)141-48.
6. Madeddu G, Spanu A, Solinas P, Calia GM, Lovigu C, Chessa F, et al. Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2004;48:39-48.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2008. Documento preliminar 2007. Available from: [www.saude.rio.rj.gov.br/media/dstaid\\_s\\_consenso\\_adulto\\_2008.pdf](http://www.saude.rio.rj.gov.br/media/dstaid_s_consenso_adulto_2008.pdf)
8. Villamor E. A potential role for vitamin D on HIV infection? Nutr Rev. 2006;64:226-33.

9. Stephensen CB, Marquis GS, Kruzich LA, Douglas SD, Aldrovandi GM, Wilson CM. Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1135-41.
10. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, Mørkrid L, Müller F, Froland SS. Deficiency 1,25 dihydroxy vitamin D3 in human immunodeficiency hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3832-8.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
12. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV protease inhibitor impairs vitamin D bioactivation 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS.* 2003;17:513-20.
13. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.
14. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Bandeira C, Eufrazino C, Freese E. Vitamin D Deficiency: a global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:640-5.
15. Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Thé AC, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(2):227-32.
16. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Benjamin EJ, Ingelsson E, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117:503-11.

17. Kremer R, Campbell PP, Reinhard T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:67-73.
18. Van Den Bout-Van Den Beukel CJ, Fievez L, Michels M, Sweep FC, Hermus AR, Bosch ME, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: Effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24:1375-82.
19. Mueller N, Fux C, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, Magenta L, Calmy A, Vergopoulos A, Bischoff-Ferrari H, the Swiss HIV Cohort Study. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010, 24:1127–1134
20. Fox J, Peters B, Prakash M, Arribas J, Hill A, Moecklinghoff C. Improvement in Vitamin D Deficiency Following Antiretroviral Regime Change: Results from the MONET Trial. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES* Volume 26, Number 11, 2010 <sup>a</sup> Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/aid.2010.0081.
21. M Cervero, V Alcazar, C Garcia-La Calle, and others. Prevalence of Vitamin D Deficiency in HIV infection. *ICAAC 2010.*
22. A Pasquet, N Viget, P. Choisy, and others. Prevalence and Risk Factors for Hypovitaminosis D among HIV-Infected Patients in a French HIV Clinical Cohort. *ICAAC 2010.*
23. A Bonjoch, M Figueras, J Puig, and others. Bone Mineral Density in a Large Cohort of HIV Infected Patients. *50th Interscience Conference on*



- Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2010). Boston, September 12-15, 2010.
24. Grigsby I, Pham L, Mansky L, Gopalakrishnan R, Mansky K et al. Tenofovir-associated bone density loss. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010;6:41–47.
25. SADI. Sociedad Argentina de Infectología. [www.sadi.org.ar](http://www.sadi.org.ar)
26. Rodríguez M, Daniel SB, Gunawardene S, Robbins GK. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25:9-14.
27. Seminari E, Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, et al. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Med*. 2005;6:145-50.
28. Aparicio AMG, Fernández SM, González J, Arribas JR, Peña JM, Vázquez JJ, et al. Abnormalities in the bone mineral metabolism in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol*. 2006;25:537-9.
29. Pocaterra D, Carenzi L, Ricci E, Minisci D, Schiavini M, Meraviglia P, Bevilacqua M, Zucchi P, Bonfanti P, Rizzardini G. Secondary Hyperparathyroidism in HIV patients: is there any responsibility of HAART? *AIDS*. 2011 May 25.
30. Anali Conesa-Botella, Eric Florence, Lutgarde Lynen, Robert Colebunders, Joris Menten, Rodrigo Moreno-Reyes. Decrease of vitamin D concentration in patients with HIV infection on a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing régime. *AIDS Research and Therapy* 2010, 7:40
31. Clifford J. Rosen, M.D. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364:248-54.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Estudio:** “Hipovitaminosis D en pacientes VIH positivos con y sin tratamiento antirretroviral de alta eficacia”

**Responsables:** Dr. Sergio Lupo.

**Centro:** Instituto CAICI, Mendoza 2612 Rosario. Santa Fe.

**Teléfono:** 0341-4248045

Se lo invita a participar del estudio “**Hipovitaminosis D en pacientes VIH positivos con y sin tratamiento antirretroviral de alta eficacia**” que consiste en la medición en sangre periférica de esta vitamina en personas infectadas por el VIH. El objetivo de realizar esta medición consiste en que el déficit de la misma conlleva a una serie de alteraciones secundarias a este, dentro de las cuales los trastornos a nivel óseo son los mas conocidos.

El estudio requerirá de una extracción de sangre para la medición de esta vitamina.

Su participación es **voluntaria**.

FIRMA DEL INVESTIGADOR: .....

ACLARACION:

FECHA:

FIRMA DEL PACIENTE: .....

ACLARACION:

FECHA:

