



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Evaluación del Cambio de las Concentraciones
de 25-Hidroxivitamina D tras Iniciar Tratamiento
con Calcifediol en Pacientes VIH

D^a Victoria Callejo Hurtado

2021

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

FACULTAD DE MEDICINA

Evaluación del cambio de las concentraciones de
25-hidroxivitamina D tras iniciar tratamiento con calcifediol
en pacientes VIH

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en
Medicina por la Universidad de Murcia.

PRESENTADA POR:

D^a. Victoria Callejo Hurtado

DIRIGIDA POR:

Dr. D. Enrique Bernal Morell

Tutor:

**Dr. D. Alfredo Cano
Sánchez**

MURCIA - 2021



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Enrique Bernal Morell, Doctor de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Evaluación del cambio de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D tras iniciar tratamiento con calcifediol en pacientes VIH", realizada por D. Victoria Callejo Hurtado, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 7 de Julio de 2021

ENRIQUE|
BERNAL|
MORELL|

Firmado digitalmente
por ENRIQUE|
BERNAL|MORELL
Fecha: 2021.07.08
19:18:13 +02'00'

Mod:T-20

“El valor de la fuerza de voluntad abre caminos”

Walt Disney

AGRADECIMIENTOS

En estas primeras líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que habéis dejado una huella en mi vida y que habéis contribuido, de una u otra manera, a hacer posible este trabajo.

Enrique, gracias por todo, por tu entrega y tu apoyo incondicional, tanto en el ámbito profesional como personal. Gracias por haberte convertido en mi principal figura de referencia en la Medicina, mi gran maestro. Me hiciste sentir capaz en los momentos más difíciles, cuando pensaba que jamás llegaría donde estoy ahora. Sin tu dedicación y tu apoyo este proyecto no habría sido posible.

María Ángeles y Alfredo, gracias por vuestras enseñanzas, por vuestros consejos y por haberme adentrado en el amplio y maravilloso mundo de las Enfermedades Infecciosas, una de las puertas más bonitas que me han abierto en el ámbito de la Medicina.

Mis compañeros, adjuntos y residentes, del servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Reina Sofía, que estuvisteis a mi lado durante mi formación como internista, y que me enseñasteis el valor de la calidad profesional y humana. Gracias por guiarme en mis comienzos y gracias, en especial, a aquellos que me animasteis a volver a retomar mi camino cuando sólo pensaba en abandonar. Sin lugar a dudas, fue una de las mejores decisiones que he tomado en mi vida.

Mis padres y mi hermano, mi gran familia. Gracias por estar a mi lado en todo momento, en cada tropiezo y en cada logro. Me faltan palabras para expresar lo orgullosa que me siento de teneros. Os agradezco, con todo mi corazón, vuestra dedicación desinteresada, vuestro inestimable amor y cariño, la confianza que habéis tenido siempre en mí y la inigualable educación que he recibido, basada en los mejores valores y principios con los que una persona puede aprender a crecer. Todo lo que soy, y todos mis éxitos, os los debo a vosotros.

Mi pequeña Alaia, que algún día aprenderás a leer estas líneas y entenderás la emoción que me transmite poder incluirte en ellas. Gracias por haber conseguido, con pequeños e inocentes gestos, sacar la mejor de mis sonrisas, animarme en los momentos más difíciles y hacerme sentir la persona más feliz del mundo. Y gracias a ti, Natalia, por formar parte de esta familia, por tu complicidad, tu atención y por haber compartido tantos momentos bonitos a nuestro lado.

Mis amigos, los de 'siempre' y los que os habéis ido uniendo a lo largo de mi vida. Os elegí para compartir el mismo camino por algo, por vuestra esencia, carisma, comprensión y cariño. Gracias por tenderme la mano en los momentos duros, entenderme con solo una mirada, tener la capacidad de sacar lo mejor de mí y conseguir que haya aprendido a valorarme. Gran parte de este trabajo es también mérito vuestro.

A todos los que habéis colaborado en la recogida de datos para elaborar este trabajo, os agradezco enormemente vuestro tiempo y dedicación. Enfermeros, becarios, auxiliares, etc., habéis sido una pieza clave para llevar a cabo, con éxito, este proyecto.

Y sin lugar a dudas gracias a vosotros, mis pacientes. A los que colaboráis en trabajos como éste y que hacéis posible la investigación, y a los pacientes de mi día a día, los que confían en mí y me recuerdan, constantemente, porque hay que seguir luchando.

LISTA DE ABREVIATURAS

DBP	<i>Vitamin D Binding Protein.</i>
DE	Desviación estándar.
DEQAS	<i>Vitamin D External Quality Assessment Scheme.</i>
DMO	Densidad mineral ósea.
EACS	<i>European AIDS Clinical Society.</i>
EAR	<i>Estimated Average Requirement.</i>
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
FGF 23	Factor de crecimiento fibroblástico 23.
GIMc	Grosor de la íntima-media carotídea.
GeSIDA	Grupo de estudio del SIDA-SEIMC.
ICCR5	Antagonistas del receptor CCR5.
IL	Interleucina.
IMC	Índice de masa corporal.
IOM	<i>Institute of Medicine.</i>
IP	Inhibidores de la proteasa.
IP/r	Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido.
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.
M	Media.
MCG	Microgramos.
NAM	<i>National Academy of Medicine</i>
NIH	<i>National Institutes of Health.</i>
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology.</i>
PAD	Presión arterial diastólica.
PAS	Presión arterial sistólica.
PTH	<i>Parathyroid hormone.</i>
RDA	<i>Recommended Dietary Allowances.</i>
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TAF	Tenofovir alafenamida.
TAR	Tratamiento antirretroviral.
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato.
UI	Unidades internacionales.
UL	<i>Tolerable upper intake levels.</i>
UVB	Ultravioleta B.
VDR	<i>Vitamin D receptor.</i>
VDSP	<i>Vitamin D Standardization Program.</i>
VHC	Virus de la hepatitis C.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.
1,25 (OH) ₂ D	1,25-dihidroxitamina D.
7-DHC	7-dehidrocolesterol.
7-DHCR	7-dehidrocolesterol reductasa.
25 (OH) D	25-hidroxitamina D.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. Resumen	3
2. Abstract.....	7
3. Introducción.....	11
3.1 Contexto y antecedentes	11
3.2 Fuentes naturales de vitamina D	13
3.2.1 <i>Síntesis cutánea.....</i>	<i>13</i>
3.2.2 <i>Alimentos ricos en vitamina D.....</i>	<i>16</i>
3.3 Metabolismo de la vitamina D.....	16
3.3.1 <i>Primer paso de activación metabólica</i>	<i>16</i>
3.3.2 <i>Segundo paso de activación metabólica.....</i>	<i>17</i>
3.4 Acciones fisiológicas de la vitamina D.....	20
3.4.1 <i>Homeostasis del calcio y fósforo. Patología ósea.....</i>	<i>21</i>
3.4.2 <i>Otras acciones de la vitamina D y participación en diversas patologías</i> <i>.....</i>	<i>23</i>
3.5 Prevalencia y causas de la hipovitaminosis D en la población general	26
3.6 Déficit de vitamina D en la población VIH.....	27
3.6.1 <i>Consecuencias metabólicas y cardiovasculares de la hipovitaminosis D</i> <i>en el VIH.....</i>	<i>28</i>
3.6.2 <i>La vitamina D y su efecto inmunomodulador en el VIH.....</i>	<i>29</i>
3.6.3 <i>Hipovitaminosis D, TAR y consecuencias musculo-esqueléticas.....</i>	<i>30</i>
3.7 Niveles de vitamina D en sangre	34
3.7.1 <i>Controversias en la medición de vitamina D.....</i>	<i>35</i>
3.7.2 <i>Definición de insuficiencia y deficiencia de vitamina D.....</i>	<i>37</i>
3.7.3 <i>Nivel sérico máximo recomendable de vitamina D.....</i>	<i>39</i>
3.8 Cribado del déficit de vitamina D	40
3.8.1 <i>Cribado de la hipovitaminosis D en la población VIH</i>	<i>42</i>

3.9	Recomendaciones sobre la ingesta óptima de vitamina D	43
3.10	Suplementación farmacológica de vitamina D en la población general.....	47
	3.10.1 Tipos de suplementos.....	47
	3.10.2 Dosificación	51
	3.10.3 Monitorización.....	53
	3.10.4 Beneficios obtenidos con la suplementación de vitamina D.....	53
	3.10.5 Riesgos de la suplementación con vitamina D.....	55
3.11	Tratamiento con vitamina D en pacientes infectados por el VIH	56
4.	Justificación del estudio	63
5.	Hipótesis	67
6.	Objetivos	71
7.	Material y métodos.....	75
	7.1 Diseño.....	75
	7.2 Población y ámbito del estudio.....	75
	7.3 Periodo temporal.....	76
	7.4 Criterios de inclusión y exclusión	76
	7.5 Variables.....	78
	7.5.1 Variables dependientes:.....	78
	7.5.2 Variables generales:.....	78
	7.6 Fuentes y recogida de datos	81
	7.7 Tamaño muestral.....	82
	7.8 Análisis de datos	83
	7.9 Limitaciones del estudio.....	84
	7.10 Aspectos éticos y legales.....	86
	7.10.1 Disposiciones legales vigentes	86
	7.10.2 Información al paciente.....	87
	7.10.3 Evaluación riesgo-beneficio.....	87

7.10.4	<i>Confidencialidad de los datos</i>	87
7.11	Aspectos relacionados con el uso de calcifediol	87
8.	Resultados	91
8.1	Proceso de selección	91
8.2	Características clínicas de los pacientes	93
8.2.1	<i>Características basales de la población de estudio</i>	93
8.2.2	<i>Distribución de las características basales entre los tratamientos estándar y dosis elevadas de calcifediol</i>	97
8.2.3	<i>Distribución de las características basales entre los tres grupos de tratamiento</i>	100
8.3	Proporción de pacientes que alcanzaron los niveles de suficiencia de 25 (OH) D	103
8.4	Evaluación de la interacción de los <i>factores</i> tiempo y tratamiento sobre las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D	106
8.4.1	<i>Pauta estándar vs dosis elevadas de calcifediol</i>	106
8.4.2	<i>Valoración de los tres grupos de tratamiento</i>	111
8.5	Evaluación de la interacción de los <i>factores</i> tiempo y tratamiento sobre las concentraciones plasmáticas de PTH	115
8.5.1	<i>Pauta estándar vs dosis elevadas de calcifediol</i>	115
8.5.2	<i>Valoración de los tres grupos de tratamiento</i>	119
8.6	Análisis de la interacción de los <i>factores</i> tiempo y tratamiento sobre las concentraciones plasmáticas de calcio	123
8.6.1	<i>Pauta estándar vs dosis elevadas de calcifediol</i>	123
8.6.2	<i>Valoración de los tres grupos de tratamiento</i>	126
8.7	Análisis de la interacción de los <i>factores</i> tiempo y tratamiento sobre las concentraciones plasmáticas de fósforo	129
8.7.1	<i>Pauta estándar vs dosis elevadas de calcifediol</i>	129
8.7.2	<i>Evaluación de los tres grupos de tratamiento</i>	132
8.8	Evolución del cociente CD4/CD8 en el tiempo	134

8.9	Análisis de la interacción de los <i>factores</i> tiempo y tratamiento sobre el cociente CD4/CD8	136
8.10	Prevalencia de osteopenia y factores asociados.....	139
	8.10.1 Osteopenia global.....	139
	8.10.2 Osteopenia de cadera.....	142
	8.10.3 Osteopenia de columna.....	145
8.11	Modelo estadístico multivariable de predicción del riesgo de osteopenia global	148
8.12	Modelo estadístico multivariable de predicción del riesgo de osteopenia de cadera	149
8.13	Modelo estadístico multivariable de predicción del riesgo de osteopenia de columna	150
8.14	Valoración del cambio de la DMO antes y después del tratamiento con calcifediol.....	151
	8.14.1 Población general.....	151
	8.14.2 Evaluación en la pauta estándar y la pauta de dosis elevadas de calcifediol	151
8.15	Adherencia al tratamiento y perfil de seguridad.....	154
9.	Discusión.....	157
10.	Conclusiones.....	181
11.	Bibliografía.....	185
12.	Anexo 1	211

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fuentes y metabolismo de la vitamina D	15
Figura 2. Reacciones enzimáticas en el riñón.....	19
Figura 3. Acciones fisiológicas de la vitamina D: homeostasis de calcio y fósforo.....	22
Figura 4. Diagrama de flujo con la descripción del proceso de selección.....	92
Figura 5. Gráfico de barras con la proporción de pacientes de la población de estudio que alcanzó los niveles de suficiencia de 25 (OH) D.....	103
Figura 6. Gráfico de barras agrupadas con la proporción de pacientes que alcanzó los niveles de suficiencia de 25 (OH) D distribuido por grupo de tratamiento.....	104
Figura 7. Gráfico de barras agrupadas con la proporción de pacientes que alcanzó los niveles de suficiencia de 25 (OH) D distribuido por grupo de tratamiento.....	105
Figura 8. Representación gráfica de las medias marginales estimadas de 25 (OH) D según el tiempo y el tratamiento recibido	108
Figura 9. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de 25 (OH) D (ng/ml) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo	110
Figura 10. Representación gráfica de las medias marginales estimadas de 25 (OH) D según el tiempo y el tratamiento recibido	113
Figura 11. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de 25 (OH) D (ng/ml) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo	114
Figura 12. Representación gráfica de las medias marginales estimadas de PTH según el tiempo y el tratamiento recibido.....	117
Figura 13. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de PTH (pg/ml) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo	118
Figura 14. Representación gráfica de las medias marginales estimadas de PTH según el tiempo y el tratamiento recibido.....	121
Figura 15. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de PTH (pg/ml) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo	122
Figura 16. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de calcio (mg/dL) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo	125

Figura 17. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de calcio (mg/dL) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo.....	128
Figura 18. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de fósforo (mg/dL) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo.....	131
Figura 19. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de fósforo (mg/dL) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo.....	133
Figura 20. Representación gráfica de las medias marginales estimadas del cociente CD4/CD8 según el tiempo	135
Figura 21. Diagrama de cajas que representa la magnitud del cociente CD4/CD8 según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo	138
Figura 22. Diagrama de cajas que representa el cambio en los niveles de DMO de cadera (g/cm ²) según el tratamiento recibido	152
Figura 23. Diagrama de cajas que representa el cambio en los niveles de DMO de columna (g/cm ²) según el tratamiento recibido	153

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ingesta dietética recomendada de vitamina D	46
Tabla 2. Características basales de los pacientes de la muestra.....	95
Tabla 3. Distribución de las características basales entre los tratamientos estándar y dosis elevadas de calcifediol	98
Tabla 4. Distribución de las características basales entre los tres grupos de tratamiento	101
Tabla 5. Comparaciones múltiples del tratamiento estándar según la determinación de 25 (OH) D.....	107
Tabla 6. Comparaciones múltiples de la pauta de altas dosis según la determinación de 25 (OH) D.....	108
Tabla 7. Comparaciones múltiples del grupo 2 según la determinación de 25 (OH) D	112
Tabla 8. Comparaciones múltiples del grupo 3 según la determinación de 25 (OH) D	112
Tabla 9. Evolución de los niveles de PTH en el tratamiento estándar	116
Tabla 10. Evolución de los niveles de PTH en el tratamiento de dosis elevadas.....	116
Tabla 11. Evolución de los niveles de PTH en el grupo 2	119
Tabla 12. Evolución de los niveles de PTH en el grupo 3	120
Tabla 13. Evolución de los niveles de calcio en el tratamiento estándar.....	123
Tabla 14. Evolución de los niveles de calcio en el tratamiento de dosis elevadas..	124
Tabla 15. Evolución de los niveles de calcio en el grupo 2	126
Tabla 16. Evolución de los niveles de calcio en el grupo 3	127
Tabla 17. Evolución de los niveles de fósforo en el tratamiento estándar.....	129
Tabla 18. Evolución de los niveles de fósforo en el tratamiento de dosis elevadas	130
Tabla 19. Evolución de los niveles de fósforo en el grupo 2	132
Tabla 20. Evolución de los niveles de fósforo en el grupo 3	133

Tabla 21. Evolución del cociente CD4/CD8 en el tratamiento estándar	136
Tabla 22. Evolución del cociente CD4/CD8 en el tratamiento de dosis elevadas....	137
Tabla 23. Prevalencia de osteopenia global en la población de estudio y factores asociados	140
Tabla 24. Prevalencia de osteopenia de cadera en la población de estudio y factores asociados	143
Tabla 25. Prevalencia de osteopenia de columna en la población de estudio y factores asociados	146
Tabla 26. Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de osteopenia.....	148
Tabla 27. Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de osteopenia de cadera.....	149
Tabla 28. Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de osteopenia de columna.....	150

RESUMEN

1. RESUMEN

Antecedentes y objetivos: El déficit de vitamina D es muy frecuente en los pacientes con infección por el VIH, lo que conlleva efectos perjudiciales a nivel musculoesquelético, cardiovascular, metabólico e inmunológico. Hasta la fecha, son pocos los estudios realizados en esta población que nos permitan establecer la dosis óptima de suplementación con vitamina D, y las recomendaciones de las sociedades científicas no son uniformes. El objetivo principal de nuestro estudio fue comparar, en pacientes con infección por el VIH y con niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) inferiores a 20 ng/ml, distintas pautas de tratamiento con calcifediol (utilizando dosis de 0,266 mg, y dosis más elevadas y espaciadas de 3 mg), con el fin de valorar si elevan por igual los niveles sanguíneos de 25(OH)D a las 12, 24 y 48 semanas de suplementación. Además, se evaluó la prevalencia de osteopenia y los factores asociados a la misma.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y analítico de una cohorte prospectiva, en el que se incluyeron pacientes con infección por el VIH, que recibían tratamiento antirretroviral estable y presentaban déficit de 25(OH)D, determinada ésta mediante inmunoanálisis automatizados. El criterio de valoración principal, para decidir si los tratamientos fueron diferentes, o no, fue el efecto de la interacción de los dos factores del estudio (tiempo y tratamiento) sobre los niveles de 25(OH)D. Para evaluar este efecto se empleó un ANOVA mixto, y se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples. La osteopenia se identificó con la realización de una densitometría ósea, aplicándose un análisis de regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo independientes asociados. Los datos se analizaron con los paquetes estadísticos SPSS Statistics versión 24.0 y el software libre 'R'.

Resultados: Se analizaron 112 pacientes, divididos según el tratamiento recibido. El grupo 1 (n=61) recibió la pauta estándar, calcifediol 0,266 mg a la semana durante 12 semanas y posteriormente 0,266 mg cada 2 semanas. Los grupos 2 y 3 recibieron calcifediol 3mg: el grupo 2 (n=28) 3 mg cada 12 semanas, y el grupo 3 (n=23) 3 mg cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas. En la comparación de la pauta estándar (0,266 mg) con la de altas dosis

(3 mg) se observó un efecto significativo de la interacción de los factores “grupo de tratamiento” y “tiempo” en los niveles plasmáticos de 25(OH)D, $F(3, 285) = 6,414$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,063$. También se observó una interacción significativa de estos factores, sobre los niveles de 25(OH)D plasmática, al comparar los tres grupos de tratamiento, $F(6, 282) = 11,968$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,203$. Existió un aumento de las concentraciones de 25(OH)D desde la visita basal hasta las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento en las tres terapias, que sólo fue significativa ($p < 0,001$) en la pauta estándar y grupo 3. A las 48 semanas, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de 25(OH)D entre el grupo 2 y la pauta estándar, siendo muy superior la media en esta última (40,49 vs 22,72 ng/ml). Del mismo modo, en esta semana, la proporción de pacientes que alcanzó niveles de 25(OH)D > 20 ng/ml, fue significativamente más alta en la pauta estándar (89,8%), seguida del grupo 3 (68,4%) y el grupo 2 (56%). La prevalencia de osteopenia fue 48,1%, y los factores predictores independientes de ésta fueron: la edad < 50 años (OR = 0,160; IC 95% [0,051 – 0,505]; $p = 0,002$), el índice de masa corporal (OR = 0,883; IC 95% [0,788 – 0,991]; $p = 0,034$) y los linfocitos TCD8 totales (OR = 1,002; IC 95% [1,000 – 1,003]; $p = 0,018$). La nacionalidad española también fue un factor de riesgo independiente en la osteopenia de cadera (OR = 10,797; IC 95% [1,32 – 88,17]; $p = 0,026$).

Conclusiones: Tanto la administración de calcifediol 0,266 mg como la suplementación con calcifediol 3 mg consiguieron una elevación de las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D a las 48 semanas. Los resultados más satisfactorios se obtuvieron con la pauta estándar (0,266 mg), que consiguió un aumento significativo de 25(OH)D durante todo el periodo seguimiento, alcanzando los niveles de suficiencia en un alto porcentaje de pacientes en comparación con el resto de pautas. La prevalencia de osteopenia fue elevada en nuestra población. La edad, un bajo índice de masa corporal, la nacionalidad española y el recuento total de linfocitos TCD8, se asociaron con un aumento del riesgo de pérdida de densidad mineral ósea.

Palabras clave: VIH, 25-hidroxivitamina D, calcifediol, osteopenia, densidad mineral ósea.

ABSTRACT

2. ABSTRACT

Background and objectives: Vitamin D deficiency is very common in HIV infected patients, which leads to harmful effects at the musculoskeletal, cardiovascular, metabolic and immune levels. To date, few studies have been carried out in this population that allow us to establish the optimal dose of vitamin D supplementation, and the recommendations of scientific societies are not uniform. The main objective of our study was to compare, in HIV infected patients and with plasma levels of 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) below than 20 ng/ml, different treatment regimens with calcifediol (using doses of 0.266 mg, and higher doses of 3 mg), in order to assess whether blood levels of 25 (OH) D rise equally at 12, 24 and 48 weeks of supplementation. In addition, the prevalence of osteopenia and the associated factors were evaluated.

Material and methods: An observational, descriptive and analytical study of a prospective cohort, which included HIV infected patients on stable antiretroviral treatment with 25 (OH) D deficiency (determined by automated immunoassays). The primary endpoint for deciding whether or not the treatments were different was the effect of the interaction of both study factors (time and treatment) on 25 (OH) D levels. To evaluate this effect, a mixed ANOVA was used, and the Bonferroni correction was applied for multiple comparisons. Osteopenia was identified by performing a bone densitometry, applying a binary logistic regression analysis to determine the associated independent risk factors. The data were analyzed with the statistical packages SPSS Statistics version 24.0 and the free software 'R'.

Results: One hundred and twelve patients were analyzed, divided according to the treatment received. Group 1 (n = 61) received the standard regimen, calcifediol 0.266 mg per week for 12 weeks and subsequently 0.266 mg every 2 weeks. Groups 2 and 3 received calcifediol 3mg: group 2 (n = 28) 3 mg every 12 weeks, and group 3 (n = 23) 3 mg every 4 weeks for 12 weeks and subsequently 3 mg every 12 weeks. In the comparison of the standard regimen (0.266 mg) with that of high doses (3 mg), a significant effect of the interaction of the factors “treatment group” and “time” was observed on the plasma levels of 25 (OH) D, F

(3,285) = 6.414, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.063$. A significant interaction of these factors was also observed, on plasma 25 (OH) D levels, when comparing the three treatment groups, $F(6, 282) = 11.968$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.203$. There was an increase in 25 (OH) D concentrations from the baseline visit to 12, 24 and 48 weeks of treatment in the three therapies, which was only significant ($p < 0.001$) in the standard regimen and group 3. At the 48 weeks, statistically significant differences were observed in the levels of 25 (OH) D between group 2 and the standard regimen, the mean being much higher in the latter (40.49 vs 22.72 ng / ml). Similarly, in this week, the proportion of patients who reached levels of 25 (OH) D > 20 ng / ml, was significantly higher in the standard regimen (89.8%), followed by group 3 (68.4 %) and group 2 (56%). The prevalence of osteopenia was 48.1%, and the independent predictors of this were: age <50 years (OR = 0.160; 95% CI [0.051 - 0.505]; $p = 0.002$), body mass index (OR = 0.883; 95% CI [0.788 - 0.991]; $p = 0.034$) and total TCD8 lymphocytes (OR = 1.002; 95% CI [1.000 - 1.003]; $p = 0.018$). Spanish nationality was also an independent risk factor for hip osteopenia (OR = 10.797; 95% CI [1.32 - 88.17]; $p = 0.026$).

Conclusions: Both calcifediol 0.266 mg and the supplementation with calcifediol 3 mg achieved an increase in plasma concentrations of 25 (OH) D at 48 weeks. The most satisfactory results were obtained with the standard regimen (0.266 mg), which achieved a significant increase in 25 (OH) D during the entire follow-up period, reaching sufficiency levels in a high percentage of patients compared to the rest of the regimens. The prevalence of osteopenia was high in our population. Age, low body mass index, Spanish nationality, and total TCD8 lymphocyte count were associated with an increased risk of loss of bone mineral density.

Keywords: HIV, 25-hydroxyvitamin D, calcifediol, osteopenia, bone mineral density.

INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

3.1 CONTEXTO Y ANTECEDENTES

Con la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR), la historia natural de la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado drásticamente. Actualmente, en la mayor parte de los pacientes, es posible conseguir una supresión vírica prolongada, siendo éste el objetivo principal del TAR en los últimos años. Este hecho conlleva a una mejoría en la esperanza de vida con la consiguiente disminución de la tasa de mortalidad y, como consecuencia de ello, una reducción significativa de la morbimortalidad producida por los eventos definitorios del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).¹ Por este motivo, en los pacientes que reciben TAR, se ha modificado la principal causa de morbimortalidad, siendo especialmente relevantes en la actualidad los denominados eventos no relacionados con el SIDA, como por ejemplo las enfermedades cardiovasculares, óseas, renales y determinadas neoplasias malignas.²

En la progresión del VIH y en el desarrollo de estas enfermedades no asociadas a SIDA, podrían tener un papel clave la inflamación sostenida y la activación inmune crónica, las cuales producen un aumento en la expresión de múltiples marcadores de actividad inmunológica, que se están utilizando ampliamente como indicadores de progresión de la enfermedad (como ejemplos tenemos las células TCD8+ activadas, el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón alfa).³ A lo largo del tiempo, el recuento bajo de CD4 se ha establecido como un factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades relacionadas directamente con el SIDA, existiendo ahora la evidencia de que los niveles más bajos de CD4 se relacionan también con la aparición de los eventos no asociados a SIDA.⁴

El TAR disminuye la mortalidad y la morbilidad en los pacientes VIH a través de diferentes mecanismos, entre ellos el aumento del recuento de las células CD4, lo que podría justificar por qué los pacientes que comienzan de

forma precoz con TAR tienen tasas más bajas de procesos no-SIDA.⁵ En varios estudios, se ha demostrado que los pacientes VIH con una edad superior a los 50 años habitualmente presentan una respuesta inmunológica al TAR mucho más lenta, lo que conlleva una progresión clínica más acelerada de la enfermedad.⁶ En otros estudios se ha observado incluso que la edad de los pacientes, por sí sola, puede contribuir de manera independiente a que el avance del VIH sea más rápido.¹

Cabe destacar que, a lo largo del tiempo, se han evaluado los diferentes factores de riesgo potencialmente modificables asociados con mayor frecuencia a este tipo de eventos no relacionados con el SIDA, identificándose la hipertensión arterial y la diabetes mellitus como aquellos que presentan una mayor asociación. Estos factores, junto con estilos de vida poco saludables como el tabaquismo, potencian aún más la relación observada. En la población no infectada por el VIH, está claramente definido el impacto positivo que tiene sobre la salud pública la modificación de dichos factores. Este es un importante objetivo de estudio en la población VIH, donde todavía no se ha podido establecer con la misma evidencia científica.^{7,2} Además, debemos hacer hincapié en que esta comorbilidad no asociada a SIDA contribuye de manera muy significativa a la incidencia de hospitalización en pacientes VIH, lo que determina la importancia y la necesidad de ahondar en su investigación.⁸

Si profundizamos en los diferentes eventos no-SIDA podemos observar que, en los últimos años, ha aumentado de forma progresiva el interés por la vitamina D y las implicaciones que ésta puede tener en pacientes con infección por el VIH. Además de su participación en el metabolismo calcio-fósforo y la salud ósea (función más importante y conocida), la vitamina D ha demostrado un efecto inmunomodulador⁹, existiendo una evidencia cada vez mayor que respalda la relación entre el déficit de la misma y la progresión de la infección por el VIH, siendo éste un amplio campo de investigación aun en desarrollo.⁹ Los diferentes componentes que participan en la vía metabólica de la vitamina D (especialmente las enzimas hidroxilasas) se expresan en las distintas células que forman parte del sistema inmunitario (linfocitos T, células presentadoras de antígenos, etc.), donde son funcionalmente activos. Este hecho, entre otros,

explicaría el papel de la vitamina D sobre el sistema inmune y su importancia en este ámbito.^{10,11}

Además de esta función inmunomoduladora, la vitamina D ha demostrado tener una actividad antiinflamatoria, antifibrótica y antioxidante.¹² Su déficit se ha relacionado con numerosas enfermedades como veremos más adelante, especialmente de etiología autoinmune, como por ejemplo lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, etc.^{12,13}

3.2 FUENTES NATURALES DE VITAMINA D

La vitamina D es un esteroide liposoluble, el cual podemos encontrar en la naturaleza de dos formas distintas: vitamina D₂ (ergocalciferol) y vitamina D₃ (colecalfiferol). Ambas formas se diferencian únicamente en la cadena lateral (en el ergocalciferol encontramos un enlace doble entre el carbono 22 y el carbono 23, así como un grupo metilo en el carbono 24, que no están presentes en el colecalfiferol). Como veremos a continuación, la vitamina D se puede obtener mediante dos fuentes principales: la producción endógena, que tendrá lugar en la piel, y la obtención a través de la dieta (ver figura 1).

3.2.1 SÍNTESIS CUTÁNEA

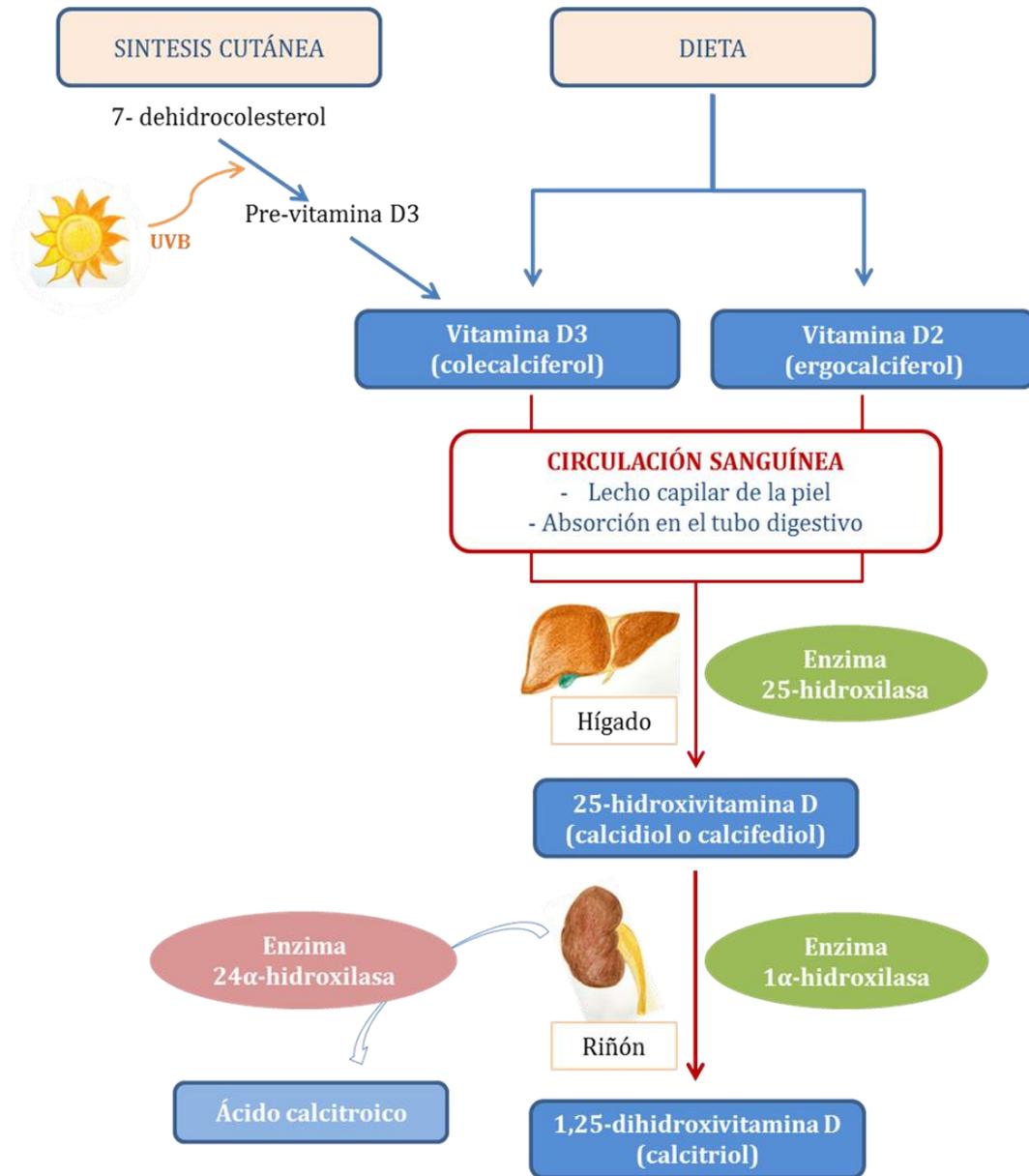
La principal fuente natural de la vitamina D, ésta conocida también como calciferol, es la síntesis dérmica. Más del 80% de la vitamina D que tenemos en nuestro cuerpo se sintetiza a través de esta vía. Mediante la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz del sol, se produce la transformación del 7-dehidrocolesterol (7-DHC) presente en las células de la dermis y la epidermis en pre-vitamina D₃, a través de un reordenamiento de dicha molécula. De forma inmediata, la pre-vitamina D₃ se convierte en vitamina D₃ o colecalfiferol. Los niveles de 7-DHC son regulados por la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa (7-DHCR), que convierte el 7-DHC en colesterol. Aquellas mutaciones genómicas que conducen al déficit de esta

enzima o aquellos factores que la inactivan, darán lugar a un aumento en los niveles de 7-DHC en la piel y, como consecuencia de ello, existirá una mayor disponibilidad del mismo para la producción de vitamina D.¹⁴

El mecanismo de síntesis cutánea es muy efectivo pero variable, siendo dependiente de múltiples factores, entre los que podemos encontrar el fototipo de cada persona, la cantidad de 7-DHC y de melanina en su piel, la superficie corporal expuesta a los rayos UVB, la latitud (a mayor latitud, menor síntesis), así como la estación del año y la hora del día (en invierno y en determinadas franjas horarias, los rayos solares penetran en la tierra con un ángulo más oblicuo, lo que produce una mayor absorción de la radiación solar por la capa de ozono). Con respecto al 7-DHC, éste es menor en ancianos, habiéndose observado que una persona mayor de 70 años produce $\frac{1}{4}$ de la vitamina D que un individuo de 20 años, a pesar de exponerse ambos a la misma cantidad de luz solar. En relación a la melanina, aquellas personas con mayor contenido de este pigmento en su piel precisan de una exposición solar más duradera para producir la misma cantidad de vitamina D que los individuos con menos melanina, dada la capacidad que ésta tiene de absorber las radiaciones solares. Este mecanismo es el mismo que ocurre con las cremas de protección solar.

La gran variabilidad descrita hace prácticamente imposible determinar el grado de exposición y la capacidad de síntesis cutánea de cada persona, por lo que no es posible establecer unas recomendaciones óptimas de exposición solar. Esto, unido a los efectos perjudiciales de la misma (envejecimiento precoz y cáncer de piel), hacen que la suplementación oral siga siendo a día de hoy la principal medida recomendada para aumentar los niveles de vitamina D en sangre.^{15,16}

Figura 1. Fuentes y metabolismo de la vitamina D



En esta imagen podemos observar las dos formas de vitamina D obtenidas a través de la dieta y la síntesis cutánea (coleciferol y ergocalciferol). Una vez que la vitamina D se encuentra en la circulación sanguínea se transporta al hígado, donde se convierte en 25-hidroxivitamina D. Posteriormente sufre una segunda hidroxilación en el riñón, con la formación de 1,25-dihidroxivitamina D, siendo éste el metabolito activo. El riñón también tiene capacidad para producir formas inactivas de vitamina D a través de la enzima 24α-hidroxilasa. (Fuente: Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2010 Jun;39(2):243-53). Elaboración propia.

3.2.2 ALIMENTOS RICOS EN VITAMINA D

Además del mecanismo de síntesis cutánea, un pequeño porcentaje de esta vitamina se puede obtener a través de los alimentos, tanto de origen vegetal (ergocalciferol) como animal (colecalfiferol). Podemos destacar como principal fuente los ácidos grasos del pescado azul (atún, sardina, salmón, caballa, etc) y el aceite de hígado (especialmente de bacalao y ternera). También podemos encontrarla, aunque en menor cantidad, en el huevo y los champiñones. Sin embargo, como vemos, son pocos los alimentos que contienen de forma natural vitamina D y algunos de éstos no son de consumo habitual, lo que dificulta que el aporte sea el suficiente para alcanzar la ingesta recomendada. Por este motivo, se enriquecen algunos alimentos con esta vitamina (lácteos, cereales, zumos, yogures, etc), especialmente en aquellos países donde el consumo de pescado es escaso.¹⁷

3.3 METABOLISMO DE LA VITAMINA D

Debemos de tener en cuenta que la vitamina D que obtenemos a través de la síntesis dérmica o del alimento es funcionalmente inactiva, por lo que requiere su transformación en moléculas biológicamente activas. Para ello es necesario que la vitamina D sintetizada llegue al torrente sanguíneo. En el caso de la síntesis cutánea lo hará a través del lecho vascular presente en la dermis y, en la obtenida a partir del alimento, tendrá lugar mediante su absorción en el tubo digestivo junto con las sales biliares, especialmente en el yeyuno y el duodeno, éste último en menor proporción (ver figura 1). Una vez que la vitamina D se encuentra en la circulación sanguínea, es transportada al hígado principalmente por una proteína de unión específica denominada *Vitamin D Binding Protein* (DBP), uniéndose un pequeño porcentaje a la albúmina.

3.3.1 PRIMER PASO DE ACTIVACIÓN METABÓLICA

A su llegada al hígado, la vitamina D sufre la primera hidroxilación a través de una enzima 25-hidroxilasa. Esta reacción química tiene lugar a nivel

del carbono 25, dando lugar a la 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D), también conocida como calcidiol o calcifediol (ver figura 1).

Existen numerosas enzimas hepáticas del citocromo P450 capaces de llevar a cabo la 25-hidroxilación, considerándose la más importante la CYP2R1. Se ha observado, en pacientes con déficit de vitamina D y sintomatología asociada a la misma, la presencia de diferentes mutaciones que inactivan dicha enzima.^{18,19} Estas mutaciones se han relacionado con el denominado raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1B. En los individuos afectados se observan niveles disminuidos de 25 (OH) D pero valores normales, o incluso aumentados, de 1,25-dihidroxivitamina D (forma activa de la vitamina D, que se describirá a continuación), así como una homeostasis del calcio adecuada en la edad adulta. Esto se podría explicar por la actividad compensatoria llevada a cabo por otras enzimas que poseen actividad 25-hidroxilasa. En las etapas previas a la edad adulta, el tratamiento que se establece en los individuos con este tipo de raquitismo son los suplementos de calcidiol, con tendencia a perder la necesidad de recibirlos en etapas posteriores de la vida.²⁰

La 25 (OH) D producida en el hígado es la forma circulante principal de vitamina D, considerándose actualmente como el marcador más preciso para determinar los niveles corporales de ésta, ya que tiene una vida media de hasta 3 semanas en sangre.²¹ Sin embargo, este metabolito es biológicamente inactivo, siendo necesario completar el proceso con una segunda hidroxilación y, de este modo, convertirse en una molécula hormonalmente activa.

3.3.2 SEGUNDO PASO DE ACTIVACIÓN METABÓLICA

Esta reacción tiene lugar a nivel renal, concretamente en el túbulo proximal de la nefrona, donde la 25 (OH) D llega de nuevo transportada por la DBP principalmente. Aquí se establece la hidroxilación en el carbono 1 dando lugar a la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25 (OH)₂ D), también denominada calcitriol (ver figura 1). Ésta es la forma activa de vitamina D, aunque con una vida media muy corta con respecto a la 25 (OH) D, aproximadamente de 4 a 6

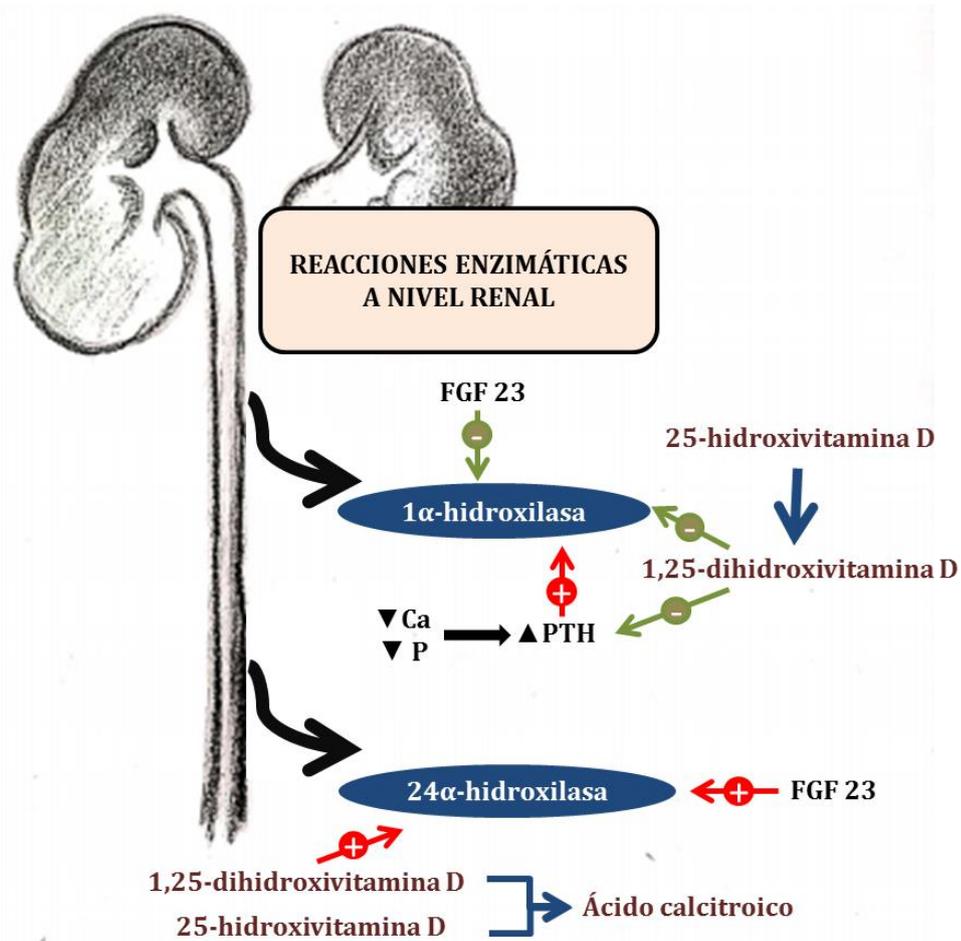
horas.^{19,22} La molécula encargada de llevar a cabo este proceso es una enzima 1α -hidroxilasa que, a diferencia de las 25-hidroxilasas, sólo se describe la CYP27B1, la cual podemos encontrar tanto a nivel renal como extrarrenal (piel, tracto gastrointestinal, pulmón, mama, próstata, placenta, osteoclastos y osteoblastos, células del sistema inmunitario como los macrófagos, etc).^{23,24}

La CYP27B1 a nivel renal está estimulada por varios factores, siendo los dos más importantes el aumento en la producción de hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés) generalmente desencadenada por hipocalcemia, y la hipofosfatemia, dando lugar a la formación de $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$. Con el fin de regular el ciclo, la $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$ produce, al mismo tiempo, una inhibición de la PTH y de la enzima CYP27B1, generando así un sistema de retroalimentación negativa que le permite el control de su propia síntesis.²⁵ En estudios posteriores se ha demostrado que el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) juega un papel fundamental en el metabolismo de la vitamina D. En este caso, limita la actividad de la enzima 1α -hidroxilasa que está presente en el riñón y, por lo tanto, disminuye la producción de $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$.²⁶ (Ver figura 2).

En los tejidos extrarrenales, como los macrófagos y los queratinocitos, la regulación de la 1α -hidroxilasa es llevada a cabo por determinadas citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón gamma y el factor de crecimiento transformante beta-1, que inducen la actividad de esta enzima.²⁷

Las mutaciones que producen un déficit de CYP27B1 se relacionan con el denominado raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1A. En este caso los individuos afectados presentan niveles bajos de $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$, junto con hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundario, observándose niveles normales de $25\text{ (OH)}\text{ D}$. El tratamiento en estos pacientes se lleva a cabo con suplementos de calcitriol.²⁸

Figura 2. Reacciones enzimáticas en el riñón



En el túbulo proximal de la nefrona encontramos la 1 α -hidroxilasa, que lleva a cabo la producción de 1,25-dihidroxivitamina D. Esta enzima se estimula principalmente por la hipofosfatemia, la hipocalcemia y el consiguiente aumento de PTH, y es inhibida por el FGF23. A su vez, la 1,25-dihidroxivitamina D inhibe también a esta enzima y disminuye la secreción de PTH con el fin de regular su propia síntesis, evitando así el exceso de producción de vitamina D activa. En el riñón encontramos además la 24 α -hidroxilasa, encargada de producir las formas inactivas de vitamina D. Esta es inducida por el FGF 23 y por la 1,25 dihidroxivitamina D, que regula una vez más sus propios niveles en sangre. (Fuente: Bikle DD. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. Journal of the Endocrine Society. 2020 Feb 1;4(2): bvz038). Elaboración propia.

En las células del túbulo renal podemos encontrar, a parte de la 1 α -hidroxilasa, la enzima 24 α -hidroxilasa (CYP24A1). Ésta es una enzima inactivante que puede actuar sobre la 25 (OH) D y la 1,25 (OH) $_2$ D, teniendo más afinidad por ésta última. Su hidroxilación sobre ambos metabolitos acelera el catabolismo de éstos, teniendo como resultado la producción de sustancias inactivas o con escasa actividad biológica (24,25-dihidroxivitamina D y 1,24,25-trihidroxivitamina D, respectivamente, y finalmente ácido

calcitroico). La producción de la 24 α -hidroxilasa es inducida a su vez por la 1,25 (OH) $_2$ D, que regula de nuevo sus propios niveles en sangre, evitando así la formación excesiva de vitamina D activa a través de un mecanismo de feedback. También se ha observado que el FGF 23 participa en la síntesis de esta enzima, estimulando su producción (ver figura 2).^{19,29} Se han descrito varias mutaciones que producen una disminución de la CYP24A1, condicionando éstas la presencia de hipercalcemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis en los individuos con dicha afección.³⁰

3.4 ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA VITAMINA D

La 1,25 (OH) $_2$ D ejerce su función a través de la unión a su receptor específico (VDR, por sus siglas en inglés), el cual podemos encontrar en múltiples tejidos, aunque con niveles variables en cada uno de ellos. Las acciones de esta forma de vitamina D se dividen en dos tipos dependiendo de la localización de dicho receptor. Por un lado, tenemos las acciones genómicas, las cuales se establecen mediante la transcripción de genes (receptores VDR nucleares) y, por otro lado, las no genómicas, denominadas también como “respuestas rápidas” (VDR de la membrana celular). Éstas últimas son menos conocidas, siendo la acción genómica la más ampliamente estudiada.³¹ La expresión de VDR es específica de cada célula, pudiendo estar regulada por varios factores, entre los que destaca la propia 1,25 (OH) $_2$ D, diferentes factores de crecimiento y de transcripción, la PTH, la insulina, los glucocorticoides y los estrógenos.²⁹

En la actualidad son bien conocidos los diferentes mecanismos a través de los cuales la unión de la 1,25 (OH) $_2$ D a su receptor desencadena la transcripción de determinadas regiones genómicas y, con ello, la codificación de proteínas con una importante participación en las funciones de la vitamina D, fundamentalmente en el metabolismo mineral. Su acción tiene lugar principalmente a nivel óseo (osteoclastos y osteoblastos), intestinal y renal. Sin embargo, el receptor VDR se ha encontrado en múltiples tejidos además de los ya descritos, lo que permite que la acción de la 1,25 (OH) $_2$ D tenga lugar

sobre numerosos sistemas del organismo (endocrino, cardiovascular, inmune, respiratorio, reproductor, sistema nervioso central, etc).³²

3.4.1 HOMEOSTASIS DEL CALCIO Y FÓSFORO. PATOLOGÍA ÓSEA

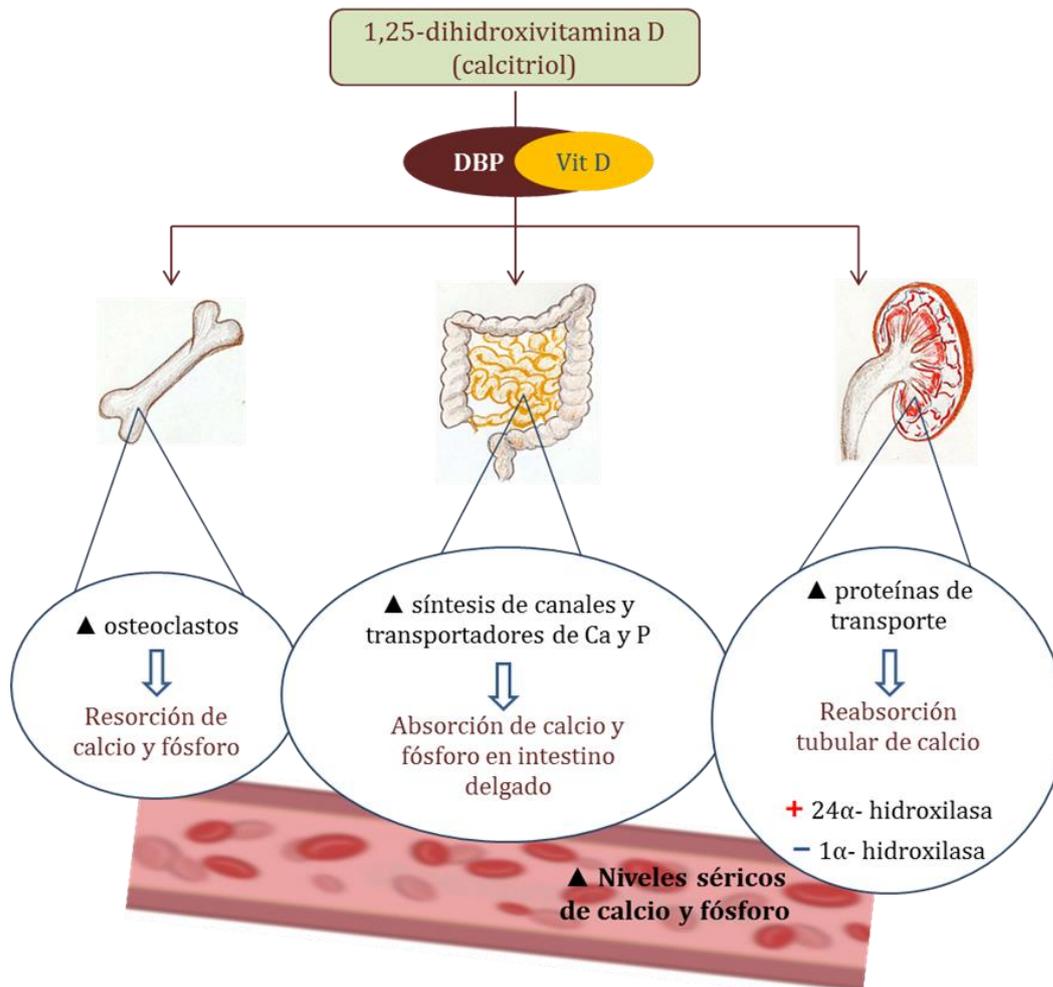
La acción adecuada de la 1,25 (OH)₂ D permite mantener los niveles de calcio y de fósforo en sangre dentro de unos límites estables y estrechos. Los tres sistemas que principalmente participan en la homeostasis de estos minerales son el sistema musculoesquelético, gastrointestinal y renal (ver figura 3).

A nivel del sistema musculoesquelético, el calcitriol establece un equilibrio entre la formación de hueso, producida por los osteoblastos, y la resorción ósea secundaria a la acción de los osteoclastos. Ante la presencia de hipocalcemia, la 1,25 (OH)₂ D estimula la formación de osteoclastos para ajustar los niveles de calcio mediante la resorción ósea, que moviliza calcio desde la matriz a la sangre. Por otro lado, participa en la mineralización pasiva de dicha matriz ósea gracias a este mantenimiento adecuado de los niveles séricos de calcio y fósforo.^{32,33}

En el intestino, el principal efecto de la 1,25 (OH)₂ D es favorecer la absorción de calcio y de fósforo, induciendo la síntesis de múltiples proteínas que actúan como canales y transportadores de estos minerales (entre los más importantes encontramos los canales de calcio TRPV, la Calbindina D, la Ca²⁺-ATPasa y el transportador de Na⁺/Ca²⁺).³⁴

A nivel renal, el calcitriol favorece la reabsorción tubular de calcio y de fósforo, una vez más induciendo la síntesis de proteínas que favorecen su transporte. Además, la vitamina D ayuda a la regulación del ciclo activando o inhibiendo las enzimas 24 α -hidroxilasa y 1 α -hidroxilasa (ambas localizadas en el riñón) en función de los niveles séricos que existan en cada momento.³⁵

Figura 3. Acciones fisiológicas de la vitamina D: homeostasis de calcio y fósforo



La 1,25-dihidroxivitamina D permite mantener las concentraciones óptimas de calcio y fósforo en sangre mediante su actuación en el sistema musculoesquelético (estimulación de la resorción ósea), gastrointestinal (aumento de la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado) y renal (favoreciendo la reabsorción tubular en la nefrona). Para ello, como podemos observar en la imagen, actúa sobre distintas proteínas de transporte, células y enzimas que participan en la regulación de estos iones. (Fuente: Espinosa NAZ, Velásquez JMA, Balthazar V, Blanco KEJ, Maya GC. Vitamina D: nuevos paradigmas. Medicina & Laboratorio. 2011; 17(5-6):211-246). Elaboración propia.

En la homeostasis del calcio no debemos olvidar el importante papel que tiene la 1,25 (OH)₂ D en la actividad de las glándulas paratiroides. En los casos de hipocalcemia tiene lugar la hiperplasia de estas glándulas, con la consiguiente producción de PTH que estimula a la 1α-hidroxilasa, dando lugar a la forma activa de la vitamina D. A su vez, el aumento de 1,25 (OH)₂ D, inhibe la producción de PTH mediante un mecanismo de feedback negativo, lo que permite el control y regulación de este sistema.³¹

Por todo lo descrito anteriormente, podemos entender que la deficiencia de vitamina D se relacione con la presencia de hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundario, lo que podría condicionar una desmineralización del hueso y la predisposición a padecer osteopenia y osteoporosis, secundarias ambas a la disminución de la masa ósea. Su participación en la mineralización del esqueleto hace que, su déficit prolongado, produzca raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. Como es de esperar, todo esto conlleva a un mayor riesgo de caídas y fracturas óseas.^{36,37}

3.4.2 OTRAS ACCIONES DE LA VITAMINA D Y PARTICIPACIÓN EN DIVERSAS PATOLOGÍAS

Cada vez es más evidente la asociación que existe entre el déficit de vitamina D y múltiples enfermedades, la cual tiene lugar por las diferentes acciones que esta vitamina presenta fuera del ámbito de la homeostasis del calcio y el fósforo. El conocimiento sobre estas funciones no clásicas llevadas a cabo por la misma, tiene lugar desde hace más de 20 años, habiendo aumentado muy significativamente la comprensión y la fisiopatología de estas acciones en la última década.^{38,39}

Enfermedades infecciosas y de etiología autoinmune

En la actualidad, ha cobrado gran interés la relación observada entre la vitamina D y el sistema inmune, innato y adaptativo, así como el papel que presenta ésta en la regulación de las infecciones y de las distintas enfermedades autoinmunes.

La función inmunomoduladora tiene lugar, como reflejábamos previamente, gracias a la expresión en las diferentes células inmunitarias (linfocitos, células presentadoras de antígenos, macrófagos, etc.) de varios elementos que forman parte de la cascada metabólica de la vitamina D, entre ellos el VDR y las enzimas hidroxilasas. Esto promueve la fagocitosis y la

expresión de receptores de reconocimiento de patógenos, con la consiguiente eliminación de los mismos.

Por otra parte, la vitamina D participa en la diferenciación y función específica de estas células, fomentando de manera relevante la tolerancia a diferentes autoantígenos y la formación de linfocitos T reguladores con una importante actividad supresora.^{39,10} Además, se ha observado que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, como son el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-6 (IL-6), y estimula la secreción de citocinas con función antiinflamatoria (por ejemplo IL-3 e IL-4).¹³

Por todo ello, entendemos el motivo por el cual los pacientes con déficit de vitamina D pueden presentar una frecuencia elevada de infecciones de repetición (de especial interés las producidas por micobacterias), así como un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Entre las más frecuentes se incluyen la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple y la enfermedad tiroidea autoinmune.³²

En los últimos años, varios estudios hacen hincapié en la importancia de determinar la magnitud del beneficio que podrían aportar los efectos inmunomoduladores de la vitamina D sobre el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, para lo cual sería necesario llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Algunos autores recomiendan la determinación inicial de los niveles de vitamina D en sangre y valorar, de forma individualizada, la suplementación en este tipo de pacientes, más concretamente en aquellos que toman corticoesteroides.¹³

Además de estas enfermedades de etiología autoinmune, se ha puesto de manifiesto la relación entre los niveles de 1,25 (OH)₂ D y otras patologías como la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad cardiovascular y el cáncer.

Patología cardiovascular

Con respecto a las enfermedades cardiovasculares, se ha demostrado en varios estudios que los niveles bajos de vitamina D activa se asocian con una incidencia superior de eventos de esta índole, así como de hipertensión arterial. Por este motivo, se ha planteado por diferentes autores que el déficit de vitamina D pueda ser considerado como un factor de riesgo cardiovascular independiente.⁴⁰

Existe evidencia de que, entre los lugares de expresión del receptor VDR, podemos encontrar los cardiomiocitos y otras células pertenecientes al sistema vascular. Del mismo modo, se ha observado la producción de 1α -hidroxilasa en estas células, con la consiguiente formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, que también explica la importante asociación con este sistema.⁴¹ Otros estudios destacan el papel que la vitamina D tiene en la cascada inflamatoria relacionada con el proceso de arteriosclerosis en pacientes con insuficiencia cardíaca, disminuyendo dicha inflamación a través de la inhibición de citocinas proinflamatorias y el aumento de las citocinas antiinflamatorias.⁴² También se han descrito entre las funciones fisiológicas de la vitamina D, la disminución de la calcificación vascular⁴³ y la mejoría de la función endotelial.⁴⁴

Neoplasias

Por último, sería importante destacar la relación que se muestra en algunos trabajos científicos entre el déficit de vitamina D y el cáncer. Al igual que en las células del sistema cardiovascular, se ha podido demostrar la expresión del receptor VDR en algunas líneas celulares de ciertos tipos de cáncer (leucemia, colon, próstata), que disminuyen su capacidad de proliferación cuando se exponen a importantes cantidades de vitamina D activa. Además, en varios estudios epidemiológicos, se ha observado que vivir en zonas de mayor latitud, con menor exposición solar, se relaciona con un aumento en la probabilidad de sufrir determinados tipos de neoplasia (sistema gastrointestinal, pulmón, etc).^{32,45}

3.5 PREVALENCIA Y CAUSAS DE LA HIPOVITAMINOSIS D EN LA POBLACIÓN GENERAL

El déficit de vitamina D sigue siendo a día de hoy un importante problema de salud pública, reconocido por algunos autores como una pandemia universal que afecta a millones de personas en todo el mundo. Las consecuencias para la salud son realmente graves, incluyendo en este campo no sólo las complicaciones óseas sino también el mayor riesgo de desarrollar múltiples enfermedades, lo que condiciona una importante morbimortalidad.³⁶ Se estima que hasta el 50% de la población presenta déficit de vitamina D.⁴⁶

Con el paso del tiempo, se ha podido observar que este problema no se limita exclusivamente a aquellas regiones situadas en latitudes altas, habiéndose demostrado su extensión a zonas de latitudes menores (países más cercanos al ecuador) a pesar de existir una mayor exposición solar, lo que significa que son varios los factores involucrados en su producción.³² La síntesis cutánea de vitamina D, como sabemos, varía mucho de unos individuos a otros. El uso de protectores solares, la piel oscura (mayor cantidad de melanina), la disminución de 7-DHC (más frecuente en ancianos), los meses de invierno y la realización de actividad física en interior, son factores que disminuyen la síntesis de vitamina D en la piel.

Otras causas de hipovitaminosis D incluyen la ingesta insuficiente de esta vitamina en la dieta, así como aquellas situaciones en las que se produce una disminución de su absorción, con la consiguiente reducción de su biodisponibilidad. Dentro de este último grupo podemos incluir la gastrectomía (total o parcial, así como el bypass gástrico), las enfermedades intestinales como por ejemplo la enfermedad inflamatoria intestinal y la celiaquía, y otras patologías como la cirrosis biliar primaria y la fibrosis quística (ésta última por la insuficiencia pancreática que produce).⁴⁷ También se ha descrito la obesidad como un factor de riesgo, ya que la retención de vitamina D en el tejido graso hace que su biodisponibilidad sea menor.

Por otro lado, si pensamos en el metabolismo de esta vitamina y los consiguientes pasos de hidroxilación que sufre, podremos entender que el fallo hepático y la insuficiencia renal crónica condicionen una disminución de la síntesis de 25 (OH) D y 1,25 (OH)₂ D respectivamente, lo que conlleva una pérdida de vitamina D activa.

Por último, destacar que algunos fármacos, como por ejemplo los glucocorticoides, los antiepilépticos y la Rifampicina, pueden acelerar la degradación de la vitamina D a través de un aumento del catabolismo.⁴⁸

3.6 DÉFICIT DE VITAMINA D EN LA POBLACIÓN VIH

La hipovitaminosis D es muy prevalente en los pacientes con infección por el VIH, estimándose una prevalencia general en esta población entre el 70 y el 84%. Sin embargo, la variabilidad en las tasas de prevalencia entre los diferentes estudios es muy elevada, con porcentajes que oscilan desde un 24 a un 85%.^{49,50} Esta amplia variación en las cifras se debe al establecimiento de diferentes puntos de corte utilizados para definir la hipovitaminosis D (deficiencia o insuficiencia), así como a la heterogeneidad de las poblaciones sobre las que se realiza el estudio (latitud, edad media de los pacientes, porcentaje de individuos de raza negra incluidos, grado de inmunodeficiencia, etc). Como ejemplo de elevada prevalencia podríamos destacar el estudio EuroSIDA realizado en 2011, con un total de 1985 participantes con niveles de 25 (OH) D disponibles, en el que se observó que hasta un 83% de estos pacientes con infección por el VIH, y que recibían TAR combinado, presentaban bajos niveles de vitamina D.⁵¹ Sin embargo, aunque podemos establecer que el déficit de esta vitamina es un importante problema en los individuos infectados por el VIH, no se ha podido definir de forma consistente si esta condición es más frecuente que en la población general. Los estudios realizados, que comparan ambas poblaciones, presentan datos a veces contradictorios.^{52,53}

Las razones por las cuales los pacientes VIH pueden presentar un elevado riesgo de deficiencia de vitamina D se pueden englobar en dos grandes

grupos. Por una parte, tenemos en cuenta los denominados factores de riesgo “tradicionales”, que son los descritos en el apartado anterior, y que pueden afectar tanto a la población VIH como a la población sana en un porcentaje similar (la edad, la ingesta inadecuada de vitamina D, la malabsorción, la obesidad, el uso de drogas por vía intravenosa, etc).⁵⁴ En un segundo grupo, incluiríamos aquellos factores de riesgo asociados propiamente con el VIH. Como sabemos, esta infección produce una activación inmune crónica y una inflamación persistente, las cuales pueden condicionar una actividad anormal de la enzima 1 α -hidroxilasa, con la consiguiente disminución de la síntesis de la forma activa de la vitamina D, la 1,25 (OH)₂ D.⁴⁹ Además, la exposición de los pacientes VIH a determinados antirretrovirales, se ha identificado también como un factor de riesgo de hipovitaminosis D.^{55,53}

Los niveles bajos de vitamina D de forma mantenida se han relacionado, al igual que en la población general, con una mayor incidencia de patologías, incluyendo las infecciones, las enfermedades autoinmunes y los eventos cardiovasculares, como veremos a continuación. Sin embargo, el déficit de esta vitamina supone un riesgo añadido en la población VIH, habiéndose observado una progresión más rápida y grave de la enfermedad producida por el virus, mayor mortalidad y recuentos de CD4+ más bajos en sangre periférica.^{51,56}

3.6.1 CONSECUENCIAS METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES DE LA HIPOVITAMINOSIS D EN EL VIH

En los pacientes infectados por el VIH, el aumento de la incidencia y la morbimortalidad asociado a las enfermedades cardiovasculares y metabólicas es debido a que, además de los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular (hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaquismo), se suman los propios de esta población específica, como son la inflamación persistente mediada por el VIH y los efectos secundarios del TAR.⁵⁷ Con respecto a este último punto, podemos destacar la relación observada entre el uso de TAR basado en Efavirenz y niveles plasmáticos más elevados de glucosa, aunque

no se ha podido establecer aun el grado de asociación y su implicación clínica a largo plazo.⁵⁸

En algunos estudios realizados en la población VIH se ha demostrado una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y el grosor íntima-media carotídeo (GIMc).⁵⁹ No obstante, hay muy pocos datos acerca del impacto que la suplementación oral con vitamina D puede tener sobre estos parámetros.

3.6.2 LA VITAMINA D Y SU EFECTO INMUNOMODULADOR EN EL VIH

Desde hace años existe un interés creciente acerca del papel que la vitamina D presenta en la regulación de las enfermedades de etiología autoinmune y de las infecciones, mediante su participación en las respuestas del sistema inmunitario innato y adaptativo. En lo que se refiere a la población VIH, uno de los principales puntos de interés se basa en la relación existente entre el déficit de vitamina D y el aumento de biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo, importantes en la patogénesis del VIH, la progresión de la enfermedad y la mortalidad asociada. Como ejemplo, destacamos un estudio transversal de 663 pacientes VIH (473 de ellos con deficiencia o insuficiencia de 25 (OH) D y 190 pacientes con niveles normales), en el cual se observó que aquellos con déficit de vitamina D presentaban niveles superiores de marcadores de inflamación (IL-6) y mayores proporciones de monocitos activados (CX3CR1 + y CCR2 +).⁶⁰

Otra área de interés en los pacientes infectados por el VIH, ha sido la participación de la vitamina D en la coinfección con la tuberculosis y la hepatitis C. En una revisión sistemática y un metaanálisis de los datos de varios ensayos clínicos, los resultados obtenidos demostraron que los niveles bajos de vitamina D se asociaron de forma significativa con la fibrosis hepática avanzada en pacientes coinfectados por VIH y hepatitis C.⁶¹ Por otro lado, en un estudio de cohorte se observó que los pacientes VIH con niveles bajos de vitamina D al inicio del TAR, presentaron un mayor riesgo de tuberculosis a las 96 semanas de tratamiento. Se plantea por lo tanto por algunos autores, que la

hipovitaminosis D sea un importante factor de riesgo modificable para la incidencia de tuberculosis en pacientes de alto riesgo, especialmente en aquellos que viven en países con recursos limitados.⁶²

3.6.3 HIPOVITAMINOSIS D, TAR Y CONSECUENCIAS MUSCULO-ESQUELÉTICAS

En la población VIH los diferentes estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto un elevado riesgo de presentar menor densidad mineral ósea (DMO) y de padecer osteoporosis y osteopenia, siendo este riesgo superior en pacientes que reciben TAR en comparación con aquellos que lo han suspendido o que no lo tomaban al inicio del estudio.⁶³ A pesar de que cualquier fármaco antirretroviral puede favorecer la disminución de DMO, y con ello un mayor riesgo de fracturas, la intensidad varía de forma significativa entre unos y otros. Esto nos lleva a pensar que algunos de estos fármacos tienen un efecto directo sobre el metabolismo óseo. Por este motivo, muchos de los estudios basados en el TAR, se centran en determinar si la disminución de la DMO y las fracturas asociadas pueden estar mediadas en gran parte por alteraciones específicas en las vías metabólicas de la vitamina D.⁶⁴

Se ha observado que la pérdida de DMO condicionada por el TAR tiene lugar fundamentalmente en el primer año tras el inicio del mismo (descenso de DMO del 2 al 6%).^{65,66} Esta disminución acelerada de la DMO a corto plazo se continúa con un periodo más largo de estabilidad, donde las tasas de pérdida son similares a las presentadas por controles sanos, como se demostró en un estudio de cohorte prospectivo que incluyó a 384 pacientes VIH positivos y negativos.⁶⁷ Con respecto al riesgo de fracturas después del inicio del TAR, se desconoce con exactitud si la disminución de la DMO produce un aumento del riesgo acumulado en las tasas de fractura. En un estudio que evaluó la incidencia de fracturas en 4640 pacientes VIH positivos con TAR, se observó que el mayor riesgo se presentaba en los dos primeros años tras el inicio del tratamiento.⁶⁸

Los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) son los fármacos que parecen tener un mayor impacto sobre el metabolismo de la vitamina D, como veremos a continuación. No obstante, Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), perteneciente a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), es el fármaco en el que más se ha evidenciado una estrecha relación con la desmineralización del hueso.

Inhibidores de la proteasa

Con respecto a los IP, sobretudo ritonavir, en estudios in vitro se ha demostrado que tienen un efecto directo sobre las enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina D. Concretamente, se ha observado una fuerte inhibición sobre la 25-hidroxilasa y la 1 α -hidroxilasa (ambas enzimas necesarias para formación de vitamina D activa), que además es reversible y dependiente de la dosis del fármaco. Por otro lado, suprimen la enzima 24 α -hidroxilasa (la cual acelera el catabolismo de la vitamina D dando lugar a metabolitos inactivos), pero en este caso lo hacen de una forma menos intensa, por lo que finalmente los niveles totales de 1,25 (OH) $_2$ D disminuyen.⁶⁹

Los estudios en humanos muestran resultados menos consistentes. En un estudio transversal de 997 pacientes australianos infectados por el VIH, el uso de IP se asoció con niveles más bajos de 1,25 (OH) $_2$ D, pero solamente en aquellos pacientes con 25 (OH) D <50 nmol/L, no en aquellos con concentraciones superiores.⁷⁰ Otro estudio observacional incluyó a 300 pacientes infectados por el VIH, recibiendo suplementos de colecalciferol aquellos con deficiencia o insuficiencia de vitamina D (definidas como 25 (OH) D <10 ng/ml o <20 ng/ml, respectivamente) o con hiperparatiroidismo (PTH >65 pg/ml). Se observó que, a pesar de que más del 80% de los individuos alcanzaron niveles adecuados de 25 (OH) D, el uso de IP se asoció con la ausencia de normalización de los niveles de PTH.⁷¹

Con respecto a los estudios que comparan los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) entre sí, en uno de ellos se observó que la

disminución de DMO fue superior en pacientes que recibían tratamiento con Lopinavir/ritonavir que en aquellos que tomaban Atazanavir/ritonavir.⁷² Sin embargo, en otro estudio, la pérdida de DMO fue similar entre los pacientes que recibían Atazanavir/ritonavir y los que tomaban Darunavir/ritonavir.⁷³

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

En relación a los ITINN, en estudios in vitro, se ha evidenciado que Efavirenz produce un aumento del catabolismo de 1,25 (OH)₂ D y 25 (OH) D dando lugar a sus formas inactivas, mediante la inducción del citocromo P450.⁷⁴ Además, se sugiere que el efecto de Efavirenz sobre el metabolismo de la vitamina D, podría estar modulado también por factores genéticos.⁷⁵

En algunos estudios transversales y longitudinales se ha podido demostrar una asociación entre el uso de este antirretroviral y niveles bajos de 25 (OH) D en sangre o descenso de los mismos tras el inicio del fármaco.^{76,77} En uno de ellos, se observó un aumento de la prevalencia de deficiencia de vitamina D (definida como 25 (OH) D <20 ng/ml) en aquellos pacientes con VIH que iniciaron TAR basado en Efavirenz a las 4, 16 y 48 semanas de tratamiento, desde un 27% inicial a un 76%, 79% y 43% respectivamente.⁷⁶ Algunos ensayos clínicos se han basado en comparar su efecto sobre la DMO con respecto a otros antirretrovirales, observándose una pérdida de la DMO total similar entre las terapias con Efavirenz y otros regímenes como por ejemplo Lopinavir/ritonavir.⁷⁸ Hasta el momento, con los datos obtenidos, no se ha podido establecer un impacto negativo sobre la salud ósea de otros fármacos pertenecientes a la familia de los ITINN.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Finalmente, como se ha especificado previamente dentro de los ITIAN, el TDF ha demostrado una marcada asociación con el descenso de la DMO y el aumento del riesgo de fracturas. Un ECA, en el cual se comparó TDF con Abacavir como parte del TAR inicial, mostró que los participantes tratados con

TDF presentaron una disminución de la DMO significativamente mayor, tanto a nivel de columna como de cadera.⁷⁹ En otro ensayo clínico que comparó TDF con Estavudina, el porcentaje de disminución de la DMO en la columna lumbar fue superior en el grupo de Tenofovir.⁸⁰ En relación al riesgo de fracturas, en un estudio de cohorte se observó que la exposición acumulada al TDF fue un predictor independiente de mayor riesgo de fractura osteoporótica.⁸¹

A día de hoy, sigue siendo desconocido el mecanismo exacto a través del cual TDF produce este impacto negativo sobre la mineralización ósea, proponiéndose diferentes etiologías. La más descrita ha sido la tubulopatía renal proximal que conlleva una disminución en la reabsorción tubular de fosfato y alteraciones en la regulación de los niveles de calcio y fósforo en sangre.⁸² También se ha descrito la influencia del hiperparatiroidismo secundario que se desencadena tras iniciar regímenes que incluyen TDF, lo que condiciona un incremento del recambio óseo.⁸³ Por último, entre los diferentes mecanismos, cabe destacar el efecto directo de TDF sobre la transcripción de genes que están involucrados en la función de los osteoblastos y los osteoclastos durante la formación ósea.^{84,85}

Con respecto al hiperparatiroidismo secundario desencadenado con el inicio de TDF, se ha observado que éste tiene lugar independientemente de los niveles de vitamina D en sangre y de la presencia o no de insuficiencia renal. La principal hipótesis que explicaría este fenómeno es el aumento de los niveles de DBP que tiene lugar con la exposición acumulada a TDF, con la consiguiente disminución de vitamina D biodisponible y por lo tanto de su funcionalidad, lo que condiciona un aumento de la hormona paratiroidea.⁵⁰ Son varios los estudios en los que se ha podido demostrar este aumento significativo de los niveles de DBP en pacientes VIH que reciben regímenes de TAR que contienen TDF.^{86,87}

Ante el importante efecto perjudicial de este fármaco sobre el hueso, se desarrolló hace unos años un nuevo antirretroviral, Tenofovir alafenamida (TAF), con una menor toxicidad ósea y renal. Este fármaco presenta concentraciones más bajas en sangre que TDF (responsables de los efectos

deletéreos), mientras que consigue alcanzar una concentración intracelular mucho más elevada.⁶⁴ En un ensayo clínico, doble ciego, en pacientes VIH sin TAR previo, se compararon los efectos producidos por TAF vs TDF, ambos combinados con Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabina. Se observó, tras 48 semanas de tratamiento, que más del 90% de los pacientes que recibieron las dos terapias presentaron éxito virológico. Sin embargo, la disminución de DMO fue significativamente menor en el régimen que incluía TAF con respecto a TDF, lo que sugiere un perfil de seguridad favorable a nivel renal y óseo de TAF a largo plazo.⁸⁸

3.7 NIVELES DE VITAMINA D EN SANGRE

La 25 (OH) D producida en el hígado se utiliza como marcador del estado nutricional de la vitamina D, debido a que es el metabolito circulante de mayor concentración y a que tiene una vida media más larga, lo que permite una mayor precisión a la hora de determinar los niveles en sangre. Sin embargo, la 1,25 (OH)₂ D, a pesar de ser el metabolito activo de la vitamina D, no es utilizada como indicador del estado nutricional, ya que su vida media es mucho más corta, circula con una concentración menor que la 25 (OH) D y en su síntesis influyen múltiples factores (PTH, FGF 23 y niveles séricos de calcio y fósforo). Por ejemplo, cuando en el organismo se produce un déficit de vitamina D, existe un aumento compensatorio de la PTH, la cual aumenta la actividad de la 1 α -hidroxilasa del riñón, consiguiendo que los niveles plasmáticos de 1,25 (OH)₂ D puedan ser normales en estos casos o incluso estar levemente aumentados.

Cabe destacar, que los distintos metabolitos de la vitamina D, como consecuencia de la naturaleza hidrofóbica que presentan, se unen a proteínas transportadoras para su circulación en el plasma, en particular la 25 (OH) D. La DBP, descrita previamente, transporta aproximadamente el 90% de esta 25 (OH) D. El 10% restante está unido a la albúmina, aunque la afinidad es menor que la que presenta para la DBP. Existe una fracción muy pequeña (alrededor del 0.03%) que representa la denominada 25 (OH) D libre, la cual no está unida

a ninguna proteína transportadora. Aquí cobra importancia la *hipótesis de la hormona libre*, donde se establece que la respuesta biológica de una hormona depende esta fracción no ligada a su proteína de unión, siendo por lo tanto la que interactúa con sus receptores y atraviesa la membrana celular.⁸⁹ Cada vez existen más artículos que hacen hincapié en la importancia de determinar la 25 (OH) D libre. Sin embargo, es necesario ahondar más en su investigación y ampliar los estudios clínicos para poder definir su aplicación en la práctica clínica diaria.

Por último, debemos de tener en cuenta que hay varios factores que pueden influir en las concentraciones de DBP y, como consecuencia de ello, alterar la relación que existe entre los niveles de 25 (OH) D libre y total. Entre ellos destacamos algunos tipos de fármacos (por ejemplo, dexametasona y TDF), citocinas (IL-6) y determinados contextos clínicos como son el embarazo y la enfermedad hepática y renal.²⁹

3.7.1 CONTROVERSIAS EN LA MEDICIÓN DE VITAMINA D

En los últimos años, ante el avance científico que relaciona el déficit de vitamina D con múltiples patologías, ha aumentado de forma significativa la solicitud de la determinación de 25 (OH) D a los laboratorios. Sin embargo, dicha determinación supone una dificultad técnica por distintos factores, entre ellos, la naturaleza hidrofóbica de la vitamina D, los metabolitos circulantes que interfieren en la medición (por reacciones cruzadas con los diferentes anticuerpos utilizados), la fuerte unión de la 25 (OH) D a su proteína ligadora, etc. Por este motivo, se han desarrollado numerosos ensayos automatizados, que han ido sustituyendo progresivamente a los ensayos manuales utilizados anteriormente.⁹⁰

Para definir la hipovitaminosis D, es necesario que exista un consenso con respecto a los niveles en sangre de 25 (OH) D, siendo esencial por lo tanto la estandarización de los métodos empleados. Para ello, sería preciso que todos los ensayos y laboratorios utilizaran métodos, procedimientos de medición y materiales de referencia estándar.⁹¹ De lo contrario, el hecho de no

utilizar los datos estandarizados desencadena la disparidad y las controversias a la hora de determinar el estado de la vitamina D.⁹² Desafortunadamente, la mayor parte de los estudios publicados hasta el momento incluyen resultados de 25 (OH) D no estandarizados, observándose variaciones considerables entre los diferentes métodos analíticos. Dado que éste sigue siendo un tema crítico y controvertido, es indispensable que cada laboratorio participe en controles de calidad externos y que se establezcan rigurosas técnicas de control de calidad dentro del propio laboratorio.

El Programa de Control de Calidad Externo (DEQAS, por sus siglas en inglés) publicó en algunos de sus informes que la precisión entre las diferentes metodologías utilizadas para la medición de la vitamina D estaba mejorando progresivamente en los últimos años, lo que no implicaba necesariamente que los resultados fueran más exactos.⁹⁰ Por este motivo, el Instituto Nacional de Salud en colaboración con el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIH y NIST, respectivamente, por sus siglas en inglés) desarrollaron en 2010 el Programa de Estandarización de la Vitamina D (VDSP), estableciéndose materiales de referencia y procedimientos de medición específicos, con el fin de estandarizar las diferentes técnicas comerciales.⁹³

De este modo, DEQAS se convirtió en una encuesta basada en la precisión, mediante la asignación de los valores objetivo estandarizados por el NIST a través de la utilización de sus procedimientos de medición de referencia.⁹⁴ La estandarización de los ensayos se puede realizar de manera prospectiva, donde las mediciones iniciales de un estudio se estandarizan con las pautas establecidas por el VDSP, y retrospectiva, realizando en este caso una nueva medición de 25 (OH) D con las muestras de suero almacenadas correctamente.^{95,96}

Los datos más recientes de DEQAS demuestran que los ensayos no estandarizados están asociados a una variación significativa entre los distintos estudios, e incluso se ha observado que el mismo ensayo comercial puede tener resultados diferentes según el laboratorio en el que se realice. Debido a

esto, resulta difícil determinar qué datos recogidos en los estudios previamente realizados han sido calibrados de forma correcta.^{97,98}

Por otro lado, cabe destacar que determinados inmunoensayos funcionan de forma variable dependiendo del estado fisiológico específico en el que se encuentra el sujeto en el momento de la determinación. Como ejemplo de ello, se han evidenciado resultados inexactos en las mediciones de vitamina D realizadas en mujeres embarazadas, lo que parece guardar relación con las elevadas concentraciones séricas de DBP identificadas durante el periodo gestacional.⁹⁹ También se han podido observar amplias variaciones en pacientes con un complejo estado fisiopatológico, como por ejemplo la estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos, el inicio de hemodiálisis, etc.

Es importante tener en cuenta que los datos obtenidos en la investigación de la vitamina D se utilizan principalmente para generar protocolos clínicos y pautas de Salud Pública a nivel estatal, que deben ser realmente útiles y de alta calidad. Esto es posible únicamente a través del establecimiento del VSDP, que asegura mediciones más exactas de 25 (OH) D. De lo contrario, como podemos observar, los datos no estandarizados pueden tener graves consecuencias a largo plazo y promover la dificultad para definir correctamente todo el espectro del estado de la vitamina D, desde la deficiencia hasta la toxicidad.

Sin embargo, algunas de las pautas gubernamentales desarrolladas en el pasado, han utilizado como fuente de datos artículos o estudios en los que no se han establecido de manera justificada los puntos de corte, y en los que la precisión del ensayo no estaba bien definida. El problema radica en que resulta realmente difícil la modificación de las pautas ya establecidas, a pesar de las revisiones y los nuevos datos de investigación.⁹⁸

3.7.2 DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA Y DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Establecer cuáles son las concentraciones óptimas de 25 (OH) D en sangre para la salud ósea sigue siendo un tema controvertido. Tras una

revisión sistemática, el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM, por sus siglas en inglés), ahora conocido como la Academia Nacional de Medicina (NAM), recomienda mantener niveles de 25 (OH) D superiores a 20 ng/ml (50 nmol/L). Concretamente, se considera que, concentraciones entre 20 y 40 ng/ml (50 y 100 nmol/L, respectivamente), son suficientes y seguras para la población general. En este momento, y con los estudios realizados, se ha observado que niveles de 25 (OH) D inferiores a 12 ng/ml (30 nmol/L), se asocian con un elevado riesgo de raquitismo y osteomalacia.¹⁰⁰

Otras sociedades científicas de varios países, como por ejemplo la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos, la sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, así como la Fundación Internacional de Osteoporosis, proponen valores por encima de 30 ng/ml (75 nmol/L) para obtener un beneficio a nivel óseo.^{101,102} Resulta, por el momento, más difícil establecer cuáles son las concentraciones séricas adecuadas para la salud extraesquelética que aseguren la integridad de otros sistemas, como el cardiovascular y el sistema inmunológico.

Debido a que no existe un consenso universal para determinar los niveles óptimos de 25 (OH) D en sangre, el punto de corte fijado para definir los términos de suficiencia, insuficiencia y deficiencia de vitamina D, sigue siendo aproximado en la actualidad. Si tenemos en cuenta las concentraciones de 25 (OH) D utilizadas por la mayoría de los grupos científicos, podemos establecer esta clasificación de la siguiente manera:¹⁰³

1. **Suficiencia de vitamina D:** concentración de 25 (OH) D por encima de 20 ng/ml (50 nmol/L).
2. **Insuficiencia de vitamina D:** nivel de 25 (OH) D de 12 a 20 ng/ml (30 a 50 nmol/L).
3. **Deficiencia de vitamina D:** concentración de 25 (OH) D inferior a 12 ng/ml (30 nmol/L).

Sin embargo, los grupos que establecen diferentes niveles óptimos de 25 (OH) D en sangre, definen la *suficiencia* de vitamina D como la

concentración de 25 (OH) D de 30-50 ng/ml (75-125 nmol/L), *insuficiencia* de vitamina D a los valores de 25 (OH) D de 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) y, finalmente, *deficiencia* de vitamina D a valores de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml (<50 nmol/L).

Además, por todo lo descrito en el apartado anterior (3.7.1), nos queda la duda de si podemos aplicar con seguridad estos umbrales a todos los métodos de ensayo utilizados en la actualidad, así como a los diferentes grupos de pacientes y los distintos contextos clínicos en los que se encuentran, teniendo en cuenta la variabilidad que existe según el estado fisiológico o la patología concomitante en el momento de la determinación. Todo esto alienta aún más la necesidad de establecer métodos precisos y estandarizados.⁹⁸

3.7.3 NIVEL SÉRICO MÁXIMO RECOMENDABLE DE VITAMINA D

Al igual que ocurre con la hipovitaminosis D, resulta muy difícil establecer el valor máximo aceptable de 25 (OH) D para evitar el riesgo de toxicidad, considerando la mayoría de las sociedades científicas que concentraciones superiores a 100 ng/ml (250 nmol/L) se asocian con una alta probabilidad de presentar efectos tóxicos.¹⁰³ La IOM determinó, tras su revisión sistemática, que los datos obtenidos hasta el momento no permiten establecer con seguridad la concentración máxima recomendable.

Por otro lado, se ha descrito que valores de 25 (OH) D superiores a 50 ng/ml (125 nmol/L) podrían estar relacionados con el riesgo de mortalidad por varias causas, entre otras la muerte por fenómenos cardiovasculares.¹⁰⁴ Algunos de los síntomas descritos, que pueden aparecer con niveles de 25 (OH) D por encima de 50 ng/ml, son las náuseas, el estreñimiento, la hiporexia y la depresión. Del mismo modo, puede aparecer una mayor incidencia de cálculos renales, empeoramiento de la función renal, anemia, etc. Además, se ha observado un aumento del riesgo de caídas y fracturas en determinados pacientes que reciben tratamiento con elevadas dosis de vitamina D.¹⁰⁵

3.8 CRIBADO DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

Aunque no existen datos suficientes acerca de la detección del déficit de vitamina D en individuos asintomáticos, la mayor parte de los expertos coinciden en que no es necesario el cribado universal de la deficiencia de 25 (OH) D. Por lo tanto, no se recomienda su realización sistemática en la población general, sí en las personas pertenecientes a los grupos de alto riesgo.

Si tenemos en cuenta el apartado en el cual describíamos las causas de la hipovitaminosis D, entenderemos fácilmente qué individuos se engloban dentro de estos grupos de elevado riesgo y, por lo tanto, pueden beneficiarse de un cribado sistemático:^{106,107}

- *Pacientes mayores institucionalizados*, especialmente los que presenten antecedentes de caídas frecuentes y fracturas patológicas. En los ancianos, más comúnmente en aquellos con deterioro funcional y/o cognitivo, existen múltiples factores que pueden producir deficiencia de vitamina D. Entre las diferentes causas encontramos la disminución de la síntesis cutánea de colecalciferol (dada la menor cantidad de 7-DHC), la reducción de la exposición solar, una menor ingesta de alimentos ricos en vitamina D y la obesidad.¹⁰⁸
- *Pacientes con síndromes de malabsorción* (enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, enteritis postradioterapia, gastrectomía, etc) y/u *obesidad*.
- *Enfermedad renal o hepática crónica*, por la alteración que supone en los diferentes pasos de hidroxilación, fundamentales para la síntesis de vitamina D.
- *Pacientes en tratamiento con fármacos que pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D* (antirretrovirales utilizados para la infección por el VIH, antiepilépticos, fármacos tuberculostáticos, laxantes, glucocorticoides, antifúngicos, etc).

- *Individuos con patología ósea*, como son la osteomalacia, el raquitismo o la osteoporosis. No obstante, en el caso de esta última, a pesar de que los niveles de 25 (OH) D se miden ampliamente, existen controversias acerca de si esta determinación debe de realizarse en todos los pacientes con osteoporosis o solo en aquellos con determinados factores de riesgo.
- *Hiperparatiroidismo*.
- *Enfermedades granulomatosas crónicas o algunos linfomas*. En varias guías de práctica clínica se recomienda el cribado en pacientes con estas patologías. Como ejemplo encontramos la sarcoidosis, la tuberculosis y la histoplasmosis.
- *Exposición solar limitada*, ya sea por el uso mantenido de cremas de fotoprotección, ropa más oscura, el crecimiento exponencial de la contaminación ambiental, etc.
- *Embarazo y lactancia*. Durante la gestación, el déficit materno severo de vitamina D, se ha relacionado con importantes consecuencias tanto para la madre como para el niño (alteraciones graves de la homeostasis mineral, fracturas en el recién nacido y raquitismo congénito). Sin embargo, no existen datos suficientes para indicar el cribado sistemático en todas las mujeres embarazadas o lactantes, por lo que cada gestante deberá ser valorada de forma individualizada, teniendo en cuenta el entorno clínico en el que se encuentra.

Por lo general, se indica la determinación de 25 (OH) D en aquellas mujeres embarazadas que presenten alguno de los factores de riesgo descritos en los puntos anteriores (obesidad, malabsorción, uso constante de ropa o crema de protección solar, etc).¹⁰⁹

Por último, destacamos que en la mayor parte de los adultos sanos con insuficiencia de vitamina D (25 (OH) D de 12 a 20 ng/ml) no es obligatorio llevar a cabo otras mediciones analíticas ni estudios adicionales. Sin embargo, la mayoría de los expertos, sí recomiendan en pacientes con deficiencia de

vitamina D (25 (OH) D inferior a 12 ng/ml), dado el alto riesgo de desarrollar osteomalacia, completar el estudio con otras determinaciones analíticas (calcio y fósforo, PTH, fosfatasa alcalina, función renal, etc.), así como pruebas de imagen en determinados contextos clínicos (por ejemplo, la realización de radiografías si presentan dolor óseo). No obstante, otros autores también recomiendan este tipo de pruebas en pacientes con insuficiencia de vitamina D que presenten alguno de los factores de riesgo enumerados previamente.¹¹⁰

3.8.1 CRIBADO DE LA HIPOVITAMINOSIS D EN LA POBLACIÓN VIH

Aunque se ha demostrado que la prevalencia del déficit de vitamina D en pacientes VIH es elevada, tampoco está indicado en el momento actual el cribado universal en este grupo poblacional, aunque sí su evaluación y sospecha. Las pautas establecidas para su detección y manejo pueden variar entre las diferentes sociedades científicas.

Las guías sobre la detección de la hipovitaminosis D llevadas a cabo por la Sociedad Clínica Europea del SIDA (EACS, por sus siglas en inglés), recomiendan la determinación de los niveles de vitamina D séricos en pacientes con infección por VIH que presenten baja DMO y/o alto riesgo de fractura. Del mismo modo, se aconseja considerar su medición en aquellos pacientes con alguno de los factores de riesgo para el déficit de vitamina D. Entre éstos enumera los siguientes: la piel oscura, tener una alimentación deficiente, la reducción a la exposición solar, los síndromes de malabsorción, la obesidad, la enfermedad renal crónica y el inicio de determinados tipos de TAR (especialmente Efavirenz).¹¹¹

Sin embargo, ante los avances en la investigación, que determinan actualmente una relación entre la deficiencia de vitamina D y la infección por el VIH, algunas guías como la establecida por el Grupo de estudio del SIDA-SEIMC (GeSIDA), recomiendan la determinación del perfil metabólico óseo (calcio, fósforo y vitamina D) en la valoración inicial de todos los pacientes con infección por el VIH-1 previo a iniciar el TAR. Por otro lado, las solicitudes sucesivas y el seguimiento posterior variarán en función de la indicación

clínica. No obstante, como en cualquier guía médica, queda reflejado que dichas recomendaciones son siempre orientativas, de manera que éstas podrán modificarse en función del criterio individual del médico responsable.¹¹²

3.9 RECOMENDACIONES SOBRE LA INGESTA ÓPTIMA DE VITAMINA D

Dadas las consecuencias del déficit de vitamina D, es fácil entender la necesidad de establecer unas recomendaciones acerca de la ingesta diaria de la misma para conseguir un aporte adecuado a través de la dieta. Debido a la baja cantidad de alimentos ricos en vitamina D y a que en varios países el consumo de pescado es muy escaso, es necesaria la producción de los denominados *alimentos funcionales*, que constituyen en estos lugares la principal fuente dietética de vitamina D. Un *alimento funcional* es aquel que la industria alimentaria enriquece con uno o más nutrientes esenciales, con el fin de mejorar la salud poblacional y prevenir déficits alimentarios demostrados. En el caso de la vitamina D se utilizan sus dos formas naturales, el ergocalciferol y el colecalciferol (éste más frecuentemente). En algunos países es obligatorio, por ley, enriquecer determinados alimentos.

El cálculo de las necesidades óptimas de vitamina D en la dieta puede variar en función de la edad, de la exposición solar del individuo y de la presencia de factores de riesgo, así como del estándar utilizado por cada sociedad para establecer los términos de deficiencia e insuficiencia de vitamina D. Además, debemos de tener en cuenta que los datos de mayor consistencia, utilizados para determinar estas recomendaciones, se basan en los beneficios que la vitamina D tiene sobre el sistema musculoesquelético. Sin embargo, los estudios que apoyan los efectos beneficiosos de la vitamina D en la salud extraesquelética (patología infecciosa, autoinmune, etc), no son concluyentes con respecto a la causalidad y, por lo tanto, no son lo suficientemente consistentes para constituir la base del desarrollo de la ingesta diaria requerida.

Entre los diferentes factores que influyen en la determinación de estas recomendaciones, hay que destacar la importancia de la edad del individuo, pudiendo hacer hincapié en algunos puntos en determinados grupos de edad. En los lactantes, la leche materna es la fuente de alimentación óptima, siendo la cantidad de vitamina D en esta dependiente de las reservas maternas. El problema radica en que existe un gran porcentaje de mujeres embarazadas que presentan déficit de vitamina D, demostrándose en algunos estudios que los niveles de 25 (OH) D en sangre pueden ser insuficientes a pesar de una ingesta adecuada.¹¹³ Como consecuencia de ello, el contenido de vitamina D en la leche materna es generalmente escaso, por lo que aquellos lactantes que se alimentan exclusivamente de ésta, son especialmente propensos a presentar déficit de vitamina D, más concretamente si la exposición al sol no es suficiente (latitudes más altas, piel oscura, etc.). Por este motivo, en determinadas situaciones, la suplementación con vitamina D (tanto en el lactante como en la madre) cobra importancia, pudiendo ser relevante a la hora de prevenir el raquitismo en el niño.

En la franja de edad entre los 9 y los 18 años destaca un pico de crecimiento rápido con mayor demanda de calcio y fósforo, necesarios para la mineralización del esqueleto. Se ha observado que, durante la pubertad, esta demanda se cubre por un aumento en la conversión de 25 (OH) D a 1,25 (OH)₂ D la cual, al mismo tiempo, incrementa la capacidad del intestino para absorber estos minerales.³²

Actualmente, la recomendación de la ingesta dietética de referencia de calcio y vitamina D sigue siendo motivo de controversia. Esto es debido a que algunas sociedades establecen los requerimientos para personas sanas de la población general, mientras que otras organizaciones lo hacen para determinados pacientes, los cuales se encuentran en un contexto clínico más específico.¹⁰¹ Los términos más frecuentemente utilizados son los siguientes:²⁹

1. **Requerimiento medio estimado [Estimated Average Requirement (EAR)]:** es el nivel medio de un nutriente que cubre las necesidades del 50% de la población.

2. **Aporte dietético recomendado [Recommended Dietary Allowances (RDA)]:** se define como la cantidad de un nutriente que satisface los requerimientos nutricionales del 97'5% de la población.
3. **Nivel máximo de ingesta tolerable [Tolerable upper intake levels (UL)]:** es el nivel de un nutriente por encima del cual existe riesgo de presentar efectos adversos.

En 2010, la IOM publicó un documento para establecer las recomendaciones sobre los requisitos de la ingesta dietética de vitamina D en la población general sana (asumiendo una exposición al sol mínima). La cantidad diaria recomendada es de 400 UI al día hasta el año de edad y de 600 UI al día desde el año de vida hasta los 70 años (incluyendo mujeres embarazadas y en periodo de lactancia), aumentando a 800 UI al día en mayores de 70 años. Además, se recomienda que la ingesta de vitamina D no supere las 4.000 UI al día a partir de los 9 años de edad, estableciendo UL inferiores en menores de 9 años (ver tabla 1).¹⁰⁰ En otros estudios se refleja que, en individuos sanos, niveles de hasta 10.000 UI al día no producen toxicidad.²⁹

En 2016, un grupo de 33 expertos pertenecientes a 11 organizaciones científicas internacionales (especialistas en Endocrinología pediátrica, Pediatría, Nutrición, Epidemiología, Salud Pública y Economía de la Salud), publicó un documento de consenso basado en la evidencia sobre el diagnóstico, prevención y manejo del raquitismo nutricional. Se recomendó la ingesta de 400 UI de vitamina D al día para bebés de hasta 1 año de vida, siguiendo los mismos consejos del IOM para niños mayores de 1 año y adultos.¹¹⁴

Algunas organizaciones como la Endocrine Society, que proponen valores séricos de 25 (OH) D superiores para obtener un beneficio óseo (> 30 ng/ml), sugieren que la dosis necesaria de vitamina D diaria puede ser más elevada en determinados casos (hasta 2.000 UI al día) con el fin de mantener estos valores en sangre, aunque las recomendaciones generales son similares

a las descritas anteriormente para otras sociedades.²⁹ Por ejemplo, las personas mayores institucionalizadas y aquellas con importantes factores de riesgo para hipovitaminosis D, pueden precisar ingestas más elevadas de vitamina D.¹¹⁵

Tabla 1. Ingesta dietética recomendada de vitamina D. Adaptada del Institute of Medicine.¹⁰⁰

Grupos (años)	Requerimiento medio estimado (UI/ día)	Aporte dietético recomendado (UI/ día)	Nivel máximo de ingesta tolerable (UI/ día)
Neonatos y niños			
<i>0-6 meses</i>	400	400	1000
<i>6-12 meses</i>	400	400	1500
<i>1-3 años</i>	400	600	2500
<i>4-8 años</i>	400	600	3000
Hombres y mujeres			
<i>9-70 años</i>	400	600	4000
<i>> 70 años</i>	400	800	4000
Embarazo			
<i>14-50 años</i>	400	600	4000
Lactancia			
<i>14-50 años</i>	400	600	4000

UI, unidades internacionales.

3.10 SUPLEMENTACIÓN FARMACOLÓGICA DE VITAMINA D EN LA POBLACIÓN GENERAL

Las recomendaciones iniciales para mantener los niveles adecuados de 25 (OH) D en sangre, se basan en la ingesta alimentaria adecuada de vitamina D y en la exposición solar. Sin embargo, existen múltiples limitaciones que hacen que estas medidas sean a menudo insuficientes para proporcionar las cantidades necesarias diarias de esta vitamina, especialmente en aquellas poblaciones de alto riesgo. Por este motivo, existen numerosos suplementos farmacológicos que podrían proporcionar la dosis óptima, con el objetivo de prevenir o tratar su déficit.

Dado que la hipovitaminosis D está reconocida como un importante problema de salud pública en muchos países, el uso de la suplementación con vitamina D está aumentando de forma exponencial. A día de hoy, su indicación es únicamente en los casos en los que existe déficit de 25 (OH) D en sangre, especialmente con concentraciones inferiores a 50 nmol/L (20 ng/ml).

3.10.1 TIPOS DE SUPLEMENTOS

A lo largo de los años ha habido controversias con respecto a cuál es la mejor forma de vitamina D que se debe utilizar para llevar a cabo la suplementación. Existen múltiples preparados orales que pueden incluir vitamina D₂ (ergocalciferol), vitamina D₃ (colecalfiferol) o contener alguno de sus metabolitos, como son 25 (OH) D (caldiol), 1,25 (OH)₂ D (calcitriol) o 1 α OHD (alfa-caldiol). Muchos autores recomiendan en condiciones normales el uso de ergocalciferol o colecalfiferol (especialmente este último) siempre que esté disponible, en vez de sus metabolitos, dado que el coste es menor. El caldiol y el calcitriol tienen especial utilidad en aquellos pacientes que presentan un metabolismo de la vitamina D alterado.

Podemos destacar algunas características básicas de las diferentes formas de vitamina D:

- La vitamina D3 (colecalfiferol) presenta una vida media superior a calcidiol y calcitriol, alrededor de 60 días. Por este motivo las concentraciones séricas de este compuesto son muy estables y previsibles. Otra ventaja del colecalfiferol es que puede llevar a cabo un mecanismo de feed back en su hidroxilación a nivel del hígado, impidiendo de este modo el exceso de actividad de la vitamina D.^{116,117}
- En relación al calcidiol, este es más hidrofílico y tiene una vida media de hasta 3 semanas en sangre (algo más corta que la vitamina D2 y D3), mientras que el comienzo de acción es más rápido. Es importante tener en cuenta que no precisa el primer paso de activación metabólica (hidroxilación hepática), por lo que puede ser particularmente útil en aquellos individuos que presentan hepatopatía. Como veremos a continuación, se considera una opción adecuada en pacientes con enfermedades que condicionan una malabsorción de grasas, así como en los casos de obesidad importante. Además, como ya hemos descrito, este metabolito es el que se debe utilizar en el tratamiento del raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1B.^{118,117}
- El calcitriol tiene una vida media más corta (aproximadamente entre 4 y 6 horas) y un rápido inicio de acción y, al tratarse de un metabolito activo, se ha relacionado más frecuentemente con un elevado riesgo de hipercalcemia, por lo que actualmente no está recomendado como tratamiento de primera línea en la deficiencia de vitamina D. Esto mismo ocurre con la $1\alpha\text{OHD}$, que también posee una vida media corta y mayor riesgo de hipercalcemia. No obstante, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es muy útil en aquellas situaciones en las que tiene lugar una alteración en el segundo paso de activación metabólica (hidroxilación renal), como son la insuficiencia renal crónica o el raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1A.

En 2012 se publicó una revisión sistemática y un metaanálisis de varios ECA que habían comparado los efectos que la vitamina D2 y D3 tenían sobre los niveles de 25 (OH) D. En este metaanálisis se concluyó que la vitamina D3 presenta una mayor eficacia a la hora de aumentar las concentraciones de 25 (OH) D en sangre con respecto a la vitamina D2. No obstante, los diferentes ensayos establecieron pautas de tratamiento y dosis muy variables, lo que supuso una heterogeneidad relevante entre los estudios.¹¹⁹

En los últimos años, se ha introducido de forma progresiva en la práctica clínica el uso de calcidiol oral gracias a sus propiedades farmacocinéticas, así como a la posibilidad de utilizarlo en individuos con determinadas patologías. Los ECA que han comparado diferentes tratamientos orales con colecalciferol frente a calcidiol, destacan varias ventajas de éste último como suplemento en el déficit de vitamina D:¹²⁰

1. Produce un aumento más rápido y significativo de los niveles de 25 (OH) D en sangre.
2. Es más potente que el colecalciferol, pudiendo alcanzar con dosis más bajas las concentraciones óptimas de 25 (OH) D sérica. En la revisión sistemática y análisis de nueve ECA que comparaban calcifediol con colecalciferol orales, se observó una potencia relativa media de calcifediol de 4,62, lo que varió en función de la dosis administrada. A este respecto, si sólo se tenían en cuenta los estudios que comparaban calcidiol con dosis diarias bajas de colecalciferol (<25 mcg/día), la potencia relativa de calcidiol era de 3,2. Sin embargo, esta eficacia relativa aumentaba a 8 cuando se comparaba con dosis diarias más elevadas de colecalciferol (>50 mcg/día). En el análisis de todos los estudios se observó que, tras la ingesta de 1 mcg diario de colecalciferol, el aumento medio de la concentración sérica de 25 (OH) D fue de $1,53 \pm 0,89$ nmol/L, mientras que por cada mcg diario ingerido de calcifediol, el aumento medio fue de $4,76 \pm 1,17$ nmol/L.

3. Presenta mejor absorción intestinal que el colecalciferol y menor retención en el tejido adiposo, por lo que resulta beneficioso en aquellos pacientes que tienen disminuida la tasa de absorción intestinal, así como en individuos con obesidad importante. Se ha observado que la absorción intestinal media del colecalciferol es de aproximadamente un 80% en individuos sanos (calculada ésta mediante la recuperación de la vitamina D radiomarcada en las heces), pudiendo disminuir muy significativamente en pacientes con síndromes de malabsorción (enfermedad celiaca, insuficiencia pancreática, etc), hasta porcentajes que varían desde el 0% (absorción nula) hasta el 48%. Sin embargo, la absorción de calcifediol puede alcanzar hasta el 93% en sujetos normales, siendo en este caso prácticamente la misma, o presentando un pequeño descenso, en pacientes que presentan una importante malabsorción de grasas.^{121,122}

4. En algunos estudios se ha observado, como ventaja añadida, que el aumento de 25 (OH) D en sangre tras la administración de calcifediol oral, es independiente de las concentraciones de 25 (OH) D basales (niveles de los que partimos, previo a iniciar el tratamiento), presentando además una curva dosis-respuesta más lineal que la vitamina D3. Esto se debe principalmente a la excelente tasa de absorción intestinal del calcidiol y a que éste no precisa la hidroxilación hepática antes de alcanzar la circulación sanguínea, lo que justifica la relación lineal entre la dosis administrada y la concentración final de 25 (OH) D. Por el contrario, después de la ingesta de colecalciferol, la elevación de los niveles de 25 (OH) D séricos depende de forma muy significativa del valor inicial, observándose que el aumento es mayor cuando partimos de un déficit de vitamina D más grave. Del mismo modo, una mayor ingesta de colecalciferol no lleva consigo un aumento lineal de las concentraciones finales de 25 (OH) D.

3.10.2 DOSIFICACIÓN

Resulta difícil establecer una única pauta de administración de los suplementos de vitamina D en la población general, ya que la mayor parte de los datos de los que disponemos proceden de estudios que han utilizado regímenes posológicos diferentes (administración diaria, semanal, mensual, trimestral, con o sin dosis de choque, etc), habiendo obtenido resultados de eficacia similares entre ellos.

La dosis de vitamina D necesaria para tratar de forma eficaz su déficit dependerá de varios factores, entre los que se incluyen el valor inicial de 25 (OH) D en sangre, la causa de su deficiencia, la capacidad que cada persona tiene de absorber la vitamina D y de llevar a cabo la hidroxilación hepática o renal, el tipo de suplemento utilizado y, probablemente, la presencia de factores ambientales o genéticos aún desconocidos

La potencia biológica de la vitamina D se establece de manera que 40 unidades internacionales (UI) son equivalentes a 1 microgramo (mcg) de colecalciferol. En aquellos pacientes con una capacidad de absorción normal, se ha observado que por cada 100 UI de colecalciferol (2,5 mcg), las concentraciones de 25 (OH) D en sangre aumentan de 0,7 a 1 ng/ml (1,75 a 2,5 nmol/L).¹²³

Teniendo en cuenta los niveles iniciales de 25 (OH) D, algunos autores establecen las siguientes recomendaciones con respecto a la suplementación con **colecalciferol**:¹¹⁰

- En pacientes con concentraciones séricas de 25 (OH) D entre 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L), considerando que hay sociedades que proponen valores por encima de 30 ng/ml para conseguir un beneficio óseo, la suplementación inicial con 600 – 800 UI (15 – 20 mcg) de colecalciferol al día puede ser suficiente. Otra alternativa planteada en algunas guías clínicas es la pauta semanal de 16.000 UI (400 mcg) cada 2-4 semanas.¹²⁴

- Para aquellos individuos con 25 (OH) D sérica de 12 a 20 ng/ml (30 a 50 nmol/L), se propone una suplementación inicial de 800 a 1000 UI (20 a 25 mcg) de colecalciferol diario. Otra pauta de administración es la de 16.000 UI a la semana durante 8 a 10 semanas y, posteriormente, continuar con 16.000 UI cada 2-4 semanas.¹²⁴
- Para los pacientes con niveles de 25 (OH) D inferiores a 12 ng/ml (<30 nmol/L), algunas guías recomiendan dosis elevadas iniciales de hasta 50.000 UI (1.250 mcg) una vez a la semana durante 6 a 8 semanas. Posteriormente, las dosis serían similares a las del grupo anterior, pudiendo ser suficiente la administración de 800 UI al día. Otros expertos proponen la administración de una dosis única de 100.000 UI (2.500 mcg) o de 180.000 UI (4.500 mcg), para seguir después con una pauta de mantenimiento.
- Los individuos que tienen disminuida la capacidad de absorción, se pueden beneficiar más de los metabolitos de la vitamina D, dado que se trata de compuestos ya hidroxilados que se absorben con mayor facilidad. Por lo tanto, en estos pacientes, en el caso de tratar con suplementos de vitamina D2 o D3, pueden ser necesarias dosis muy elevadas para conseguir concentraciones óptimas de 25 (OH) D. En algunos casos se describen dosis desde 10.000 hasta 50.000 UI (250 a 1.250 mcg) al día.

A pesar de las recomendaciones descritas, son numerosos los protocolos de dosificación que se han evaluado para la suplementación con vitamina D3 (colecalciferol), pudiéndose obtener perfectamente con cualquiera de ellos niveles séricos adecuados de 25 (OH) D. Por este motivo, la elección de la frecuencia de la dosis viene determinada por muchos factores, teniendo como objetivo optimizar la adherencia a largo plazo del paciente a dicha suplementación.¹²⁵

En relación a las diferentes pautas establecidas con **calcidiol**, también se ha evaluado la administración diaria, semanal y mensual, demostrando que

todas ellas son eficaces y seguras a la hora de aumentar y mantener los niveles de 25 (OH) D en sangre. Algunos de estos estudios establecen que las dosis de calcidiol de 600 – 800 UI (15 – 20 mcg) diarias, 4.200 - 5.600 UI (105-140 mcg) semanales y 20.000 UI (500 mcg) mensuales, pueden ser suficientes para mantener las concentraciones séricas de 25 (OH) D dentro de los valores óptimos.^{126,127}

3.10.3 MONITORIZACIÓN

La mayoría de las sociedades científicas recomiendan monitorizar las concentraciones de 25 (OH) D séricas a los 3-4 meses de comenzar con la suplementación, con el fin de valorar correctamente la respuesta al tratamiento. De este modo, la pauta de vitamina D que está tomando el paciente puede precisar un ajuste de dosis, así como mediciones adicionales según los niveles que nos encontremos. Una vez se alcanzan las concentraciones óptimas de 25 (OH) D, los controles se pueden espaciar a intervalos de 6 meses. Puede ser necesario un control más estricto en aquellos individuos que tienen síndromes de malabsorción intestinal, especialmente si reciben tratamientos orales con dosis elevadas de vitamina D.

3.10.4 BENEFICIOS OBTENIDOS CON LA SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

Actualmente, las recomendaciones acerca de la suplementación con vitamina D, se basan fundamentalmente en el beneficio observado a nivel del sistema musculoesquelético. En una revisión sistemática publicada en 2018, se analizaron múltiples estudios incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, señalándose que, tanto el raquitismo como la osteomalacia, se pueden prevenir mediante la suplementación con vitamina D.¹²⁸ En un estudio realizado en Turquía a nivel nacional, se observó que la administración de 400 UI de vitamina D redujo la prevalencia del raquitismo del 6% en 1998 al 0,1% en 2008 en niños menores de 3 años.¹²⁹

Como sabemos, el déficit de vitamina D puede producir una aceleración en el remodelado óseo, con la consiguiente pérdida de masa ósea y el aumento de fracturas osteoporóticas, especialmente cuando los niveles de 25 (OH) D son inferiores a 50 nmol/L (20 ng/ml). En el estudio ViDA-BMD realizado en Nueva Zelanda, se observó que la suplementación con vitamina D aumentó los niveles de DMO en pacientes con deficiencia de vitamina D. Sin embargo, estos efectos del tratamiento fueron realmente significativos en aquellos pacientes que tenían niveles iniciales de 25 (OH) D inferiores a 30 nmol/L (12 ng/ml).¹³⁰ Además, otros estudios realizados, hacen hincapié en que los suplementos de vitamina D presentan un mayor beneficio y prevención de fracturas osteoporóticas cuando se asocian a calcio, concretamente en pacientes mayores institucionalizados con déficit de vitamina D.^{131,132}

Cada vez existe una mayor evidencia acerca de la relación que existe entre la hipovitaminosis D y la aparición de enfermedades extraesqueléticas. Sin embargo, hasta el momento, no se ha demostrado que la suplementación con vitamina D disminuya el riesgo de presentar este tipo de patologías. En una reciente revisión sistemática de metaanálisis publicados entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de mayo de 2017 basados en la suplementación con vitamina D y los trastornos no esqueléticos, así como de ECA no incluidos en dichos metaanálisis, se observó que la administración de 10-20 mcg (400-800 UI) al día de vitamina D puede reducir la mortalidad general y la mortalidad por cáncer. Otro hallazgo destacado en esta revisión sistemática fue que los suplementos de vitamina D podrían ayudar a la prevención de las infecciones de la vía aérea superior, así como de los episodios de exacerbación en pacientes asmáticos. En cambio, el resto de enfermedades que se han relacionado con concentraciones bajas de 25 (OH) D, no presentaron un claro beneficio con la suplementación de vitamina D.¹³³

El Estudio de Vitamina D y Omega-3 (VITAL, por sus siglas en inglés), es un ECA publicado recientemente que se realizó con el fin de determinar si la suplementación con estos compuestos (en el caso de la vitamina D con la administración de 2000 UI de colecalciferol al día) se relaciona con la prevención de enfermedades cardiovasculares y cáncer. Se incluyeron 25.871

participantes (hombres de 50 años o más, y mujeres de 55 años o más), sin antecedentes de cáncer o eventos cardiovasculares, que se asignaron aleatoriamente para recibir colecalciferol y placebo, ácidos grasos omega-3 y placebo, los dos suplementos o doble placebo. La concentración media de 25 (OH) D fue de 31 ng/mL, niveles considerados en la actualidad como suficientes. Tras el análisis de los resultados, no se pudo concluir una disminución significativa del riesgo de cáncer invasivo ni de la aparición de eventos cardiovasculares.¹³⁴

3.10.5 RIESGOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

La hipercalcemia, como consecuencia de la toxicidad por vitamina D, es muy poco frecuente en los pacientes que reciben suplementos, habiéndose descrito únicamente en aquellos casos en los que la dosis de vitamina D es extremadamente elevada, siendo además ésta administrada durante largos periodos de tiempo. El calcitriol y la 1 α OHD presentan mayor riesgo de hipercalcemia, en comparación con otros compuestos, al tratarse de metabolitos activos.

Una de las principales preocupaciones en cuanto a la toxicidad de la suplementación con vitamina D, está relacionada con el aumento del riesgo de fracturas y caídas observado en algunos estudios, aunque existe controversia en este campo. Por este motivo, varios expertos recomiendan preferentemente el uso de dosis diarias o semanales de vitamina D, evitando la administración de dosis muy elevadas e intermitentes, como por ejemplo las pautas mensuales o anuales en pacientes con una capacidad de absorción normal y un mayor riesgo de caídas. En dos ensayos clínicos aleatorizados se observó que la administración de grandes dosis anuales de 300.000 UI (7.500 mcg) y de 500.000 UI (12.500 mcg) de vitamina D se asoció con un mayor riesgo de caídas y fracturas en adultos mayores.^{135,105} Ginde et al, publicaron un estudio para determinar la eficacia y seguridad de la suplementación mensual con dosis elevadas de vitamina D3 (100.000 UI al mes) en pacientes de 60 años o

más con necesidad de cuidados a largo plazo. Esta dosis se asoció con un aumento del riesgo de caídas, sin evidenciar un mayor número de fracturas ¹³⁶

Por el contrario, otros ECA que han analizado los efectos de los suplementos de vitamina D en dosis altas e intermitentes, no han obtenido los mismos resultados. Como ejemplo, el estudio de evaluación de vitamina D (ViDA) realizado en 5108 participantes que recibieron aleatoriamente 100.000 UI de colecalciferol mensual o placebo, no evidenció un mayor riesgo de caídas o fracturas.¹³⁰ En otro ECA controlado con placebo, publicado por Trivedi et al, que incluyó a 2686 adultos con una edad entre 65 y 85 años, que recibieron aleatoriamente 100.000 UI de vitamina D3 o placebo cada cuatro meses durante un periodo de cinco años, se observó una disminución en las tasas de fractura en el grupo tratado con vitamina D.¹³⁷ Del mismo modo, en una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2018 acerca de la suplementación con vitamina D, no se describen diferencias entre los efectos de dosis diarias e intermitentes.¹³⁸

3.11 TRATAMIENTO CON VITAMINA D EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Múltiples estudios realizados en pacientes VIH, se han centrado en determinar los factores que influyen en la hipovitaminosis D. Sin embargo, la evidencia científica en lo que respecta a la suplementación con vitamina D en esta población sigue siendo insuficiente y poco concluyente.

Como hemos reflejado previamente, el déficit de vitamina D es muy prevalente entre los pacientes VIH positivos, pudiendo el TAR disminuir aún más las concentraciones séricas de 25 (OH) D. La hipovitaminosis D en estos individuos se asocia con una mayor activación inmune, un aumento en la incidencia de determinadas enfermedades (cardiovasculares, infecciosas, autoinmunes, etc), mayor mortalidad, progresión más rápida de la enfermedad y recuentos de CD4+ más bajos. Del mismo modo, los pacientes VIH también presentan un importante riesgo de DMO baja, una vez más intensificado por el

TAR. Por todo esto, es importante establecer los beneficios potenciales de la suplementación con vitamina D y determinar si es una medida realmente eficaz para mejorar esta morbilidad asociada. De esta forma se podrán generar documentos de consenso e implementar pautas más claras para el tratamiento con vitamina D en pacientes VIH. Para ello, es necesario profundizar más en su investigación, con el fin de cuantificar mejor los beneficios y riesgos que el aporte de vitamina D tiene a nivel esquelético y extraesquelético.

Con respecto al **sistema inmunitario** en el paciente VIH, son varios los estudios que han evaluado el efecto de la suplementación con vitamina D sobre éste. Los resultados de una revisión sistemática publicada recientemente, muestran que la toma de suplementos de vitamina D tiene un efecto beneficioso con respecto al recuento de CD4+, favoreciendo de esta forma la recuperación inmunológica.¹³⁹ En relación a esto, otra revisión publicada en 2018 refleja que la normalización de los niveles de vitamina D en sangre puede minimizar la inflamación persistente asociada al VIH, observándose en algunos estudios que se asocia a una disminución de marcadores de activación monocítica, una mejoría en la quimiotaxis de los macrófagos y un aumento en la inmunidad contra diferentes patógenos.¹⁴⁰

En un ECA controlado con placebo, 50 niños y adultos jóvenes con infección por el VIH recibieron al azar dosis altas de colecalciferol (7000 UI al día) durante 12 meses versus placebo. Los diferentes parámetros y el estado inmunológico se evaluaron al inicio, a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento. La suplementación con vitamina D, tras 12 meses, fue segura y eficaz para aumentar los niveles séricos de 25 (OH) D, observándose además en el grupo de pacientes tratados con vitamina D que el número de linfocitos T vírgenes era significativamente mayor y la carga viral de VIH más baja.¹⁴⁰ Otro ensayo clínico investigó los cambios en la actividad inmunitaria mediante la administración de tres pautas distintas de colecalciferol en 51 pacientes jóvenes infectados por el VIH, que presentaban supresión virológica y déficit de vitamina D. Las dosis fueron de 18.000 UI, 60.000 UI y 120.000 UI al mes, durante 12 meses. Se observó que la toma de suplementos de vitamina D3 se

asoció con una disminución de los marcadores de activación de linfocitos T y monocitos, siendo más significativa en el grupo que recibió dosis altas.¹⁴¹

En lo que respecta a la **salud cardiovascular**, tanto en la población general como en la infectada por el VIH, algunos estudios han relacionado la hipovitaminosis D con un aumento de la morbimortalidad producida por la patología de esta índole. Sin embargo, los ECA que incluyen la suplementación con vitamina D no han podido establecer aun sus beneficios en este ámbito de una manera consistente. En una revisión narrativa publicada en 2017 se describe además el efecto bifásico de la vitamina D sobre el sistema cardiovascular, sugiriendo que, tanto su déficit como los niveles elevados de la misma, pueden asociarse con consecuencias deletéreas sobre la salud cardiovascular.¹⁴² En un ECA controlado con placebo en 45 adultos infectados por el VIH con niveles basales de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml, se asignó al azar un tratamiento con vitamina D3 (4000 UI al día) durante 12 semanas frente a placebo. En el análisis realizado no se encontraron cambios en la función endotelial, determinada ésta por la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo.¹⁴³ Otro ensayo más reciente investigó el impacto de la suplementación con dosis altas de colecalciferol (18.000 UI al mes) durante 24 meses, observándose una disminución estadísticamente significativa del GIMc.¹⁴⁴

A pesar de que en la población general numerosos ECA han demostrado una mejoría significativa de la **DMO y el riesgo de fractura** con la administración de suplementos de vitamina D y calcio, los datos son menos consistentes en la población VIH. Esto es debido a que existe una mayor variabilidad entre los estudios (características de la población seleccionada, dosis administradas, etc), aunque en términos generales han puesto de manifiesto un beneficio en cuanto a la conservación de la masa ósea, especialmente en pacientes que reciben TAR. Las pautas de suplementación utilizadas en los ECA que incluyen población VIH varían ampliamente, introduciendo posologías diarias (hasta 10.000 UI al día), semanales, quincenales o la administración de dosis muy altas y más espaciadas, de hasta 200.000 UI al mes.⁵⁰

Son varios los estudios que han evaluado el impacto de la suplementación con vitamina D sobre la DMO en la población VIH, aunque los resultados varían de unos a otros. En un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo, que incluyó a 165 adultos VIH sin tratamiento antirretroviral previo, se evaluó el efecto de la suplementación con vitamina D más calcio sobre la pérdida de masa ósea asociada con el inicio del TAR. Se observó que, en el grupo que recibió el tratamiento, se atenuaba la disminución de la DMO relacionada con Efavirenz/ Emtricitabina/ TDF.¹⁴⁵ Havens et al, publicaron un ECA en el que se investigó el impacto de la administración de vitamina D3 (50.000 UI al mes más un multivitamínico) frente a la toma de un multivitamínico sólo. Se incluyeron 214 jóvenes (entre 16 y 24 años) con infección por el VIH con TAR combinado con TDF, observándose un aumento de la DMO en la columna lumbar durante 48 semanas en el grupo que recibió vitamina D3 mensual, independientemente de los niveles iniciales de vitamina D.¹⁴⁶ Sin embargo, en otro ECA realizado sobre una población de 58 niños y adolescentes infectados por el VIH, que se asignaron al azar para recibir 7.000 UI de vitamina D3 diaria o placebo durante 12 meses, no evidenció ningún cambio en la DMO a pesar de que las concentraciones de 25 (OH) D en sangre aumentaron en el grupo que recibió el tratamiento.¹⁴⁷ Otros estudios se han centrado en evaluar el impacto de la suplementación sobre los marcadores de recambio óseo, con resultados que muestran una disminución de los mismos con la administración de vitamina D en dosis altas, lo que puede predecir un beneficio temprano sobre la salud ósea.¹⁴⁸

Por otro lado, al igual que en la población general, otros ECA demuestran la importancia y el beneficio obtenido al asociar vitamina D y calcio a los fármacos específicos para el tratamiento de la osteoporosis, especialmente los bifosfonatos, siendo ésta una de las principales indicaciones de la administración de esta vitamina.^{149,150}

Como podemos observar, la mayor parte de los estudios realizados en pacientes con infección por el VIH, se basan principalmente en la administración de suplementos orales de vitamina D3 (colecalfiferol), menos

frecuentemente vitamina D2 (ergocalciferol) y sólo uno ha utilizado calcidiol.¹⁵¹ En general, todos ellos han conseguido, de forma rápida y estable, unos niveles adecuados de 25 (OH) D en sangre. Dada la tendencia española al uso de calcifediol, sería recomendable establecer de forma adecuada la relación riesgo/beneficio, la eficacia y la seguridad de este suplemento en pacientes VIH, dado que éste ha demostrado tener múltiples ventajas (descritas con anterioridad en el apartado 3.10.1).

La administración de calcidiol se llevó a cabo en un estudio español publicado por Bañón S. et al. en 2015, teniendo como objetivo principal valorar el efecto de una dosis mensual de 16.000 UI de calcifediol sobre los niveles de 25 (OH) D plasmáticos frente a la educación alimentaria y la exposición al sol. Se demostró una elevación significativa de las concentraciones de vitamina D con esta pauta en comparación con el grupo que no tomó el suplemento, consiguiendo los niveles de suficiencia en la mayoría de los pacientes. Del mismo modo, se evidenció una mejoría en lo que respecta al hiperparatiroidismo secundario y no se observó toxicidad clínica, ni hipercalcemia, ni concentraciones de 25 (OH) D superiores a 100 ng/ml.¹⁵¹

Finalmente, con respecto a la toxicidad de la suplementación con vitamina D en la población VIH, no se ha descrito un mayor riesgo de fracturas o caídas con pautas que incluyen dosis elevadas, a diferencia de la población general⁵³. Esto probablemente es debido a que los individuos infectados por el VIH incluidos en estos ECA son más jóvenes y, por lo tanto, se encuentran en un contexto clínico muy diferente.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Son varios los retos que, a día de hoy, se siguen persiguiendo en el campo de la investigación de la vitamina D en el paciente con infección por el VIH ante la elevada prevalencia de su déficit en esta población, determinada por la influencia de los factores de riesgo “tradicionales”, así como por la activación inmune crónica asociada a la propia infección por el VIH y el uso de antirretrovirales. Su importancia está aumentando significativamente en los últimos años, a medida que se incrementan los avances en el TAR y su eficacia, con la consiguiente mejoría en la esperanza de vida y la alta tasa de eventos no-SIDA.

Al igual que ocurre en la población general, en los pacientes infectados por el VIH se ha observado una relación entre la disminución de los niveles de vitamina D y la aparición de diversas enfermedades, lo que conlleva importantes consecuencias desfavorables a nivel musculoesquelético, cardiovascular, metabólico e inmunológico. Por todo ello, sería de gran interés poder establecer el impacto real que la hipovitaminosis D tiene sobre esta población, no solo en el ámbito de la patología ósea sino también en el extraesquelético, así como determinar los beneficios globales obtenidos con la suplementación en cualquiera de estas áreas. Aunque los datos son aún limitados, se ha observado que los suplementos de vitamina D son beneficiosos y seguros, aumentando los niveles de DMO y previniendo el raquitismo y la osteomalacia. Del mismo modo, en algunos estudios se ha evidenciado que el tratamiento con vitamina D puede favorecer el recuento de CD4 y atenuar la inflamación persistente asociada al VIH.

Hasta la fecha son pocos los estudios realizados en adultos con infección por el VIH que nos permitan establecer conclusiones exactas con respecto a la dosis óptima de vitamina D, y las recomendaciones de las sociedades científicas no son totalmente uniformes, dejando la mayoría un margen terapéutico ancho con dosis que varían desde 1.000 UI/día hasta 10.000 UI/día.

Con el presente trabajo pretendemos comparar, en pacientes con infección por el VIH y con niveles de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml, distintas pautas de suplementación con calcifediol (utilizando dosis de 0,266 mg y 3 mg), con el objetivo de valorar si elevan por igual los niveles sanguíneos de 25 (OH) D a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento.

En nuestro estudio incluimos regímenes posológicos con dosis altas y espaciadas en el tiempo, que podrían resultar especialmente útiles en pacientes infectados por el VIH con escasa adherencia al tratamiento habitual.

HIPÓTESIS

5. HIPÓTESIS

La elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes infectados por el VIH, así como su asociación con numerosas comorbilidades y patologías, determina la necesidad de establecer pautas de suplementación óptimas para tratar su déficit y prevenir las consecuencias deletéreas del mismo.

La mayoría de los estudios realizados en personas con infección por el VIH se han basado en la administración de suplementos de colecalciferol, consiguiendo en general unos niveles adecuados de 25 (OH) D en sangre con los diferentes regímenes utilizados.

En nuestro estudio, la administración de calcifediol a dosis elevadas de 3 mg (180.000 UI), y más espaciadas en el tiempo, conseguirá una elevación de los niveles de 25 (OH) D similar a la administración de la pauta estándar con calcifediol 0,266 mg (16.000 UI) a las 12, 24 y 48 semanas de suplementación, considerando como parámetro principal, para decidir si estos tratamientos son diferentes o no, al “efecto de la interacción de los dos factores del estudio (tiempo y tratamiento) sobre las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D”.

OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Demostrar la igualdad de la administración de la pauta estándar de calcifediol 0,266 mg en la elevación de los niveles plasmáticos de 25 (OH) D comparada con dosis más espaciadas y elevadas de calcifediol de 3 mg, en pacientes con infección por el VIH que reciben TAR estable y presentan déficit de vitamina D, a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento.

Consideramos como parámetro principal de eficacia para decidir si la diferencia entre los distintos tratamientos es la misma, o no, en las tres evaluaciones que se realizarán a lo largo del tiempo: “el efecto de la interacción de los dos factores del estudio (tiempo y tratamiento) sobre las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D”.

Objetivos secundarios:

- Demostrar la igualdad en el aumento de las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D entre las tres pautas diferentes de tratamiento establecidas en nuestro estudio, tras recibir 12, 24 y 48 semanas de suplementación. Las diferentes posologías (que se detallan en el siguiente apartado) incluyen una pauta de administración con dosis de 0,266 mg y dos pautas con 3 mg de calcifediol.
- Demostrar la igualdad en la variación de los niveles séricos de PTH, calcio y fósforo en las diferentes pautas de tratamiento con calcifediol, a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento.
- Analizar la evolución del cociente CD4/CD8 en el tiempo con la administración de calcifediol y determinar si en los cambios observados influye el tipo de tratamiento utilizado.

- Definir qué proporción de pacientes alcanzan niveles óptimos de 25 (OH) D, considerados en nuestro estudio valores superiores o iguales a 20 ng/ml, en los tres grupos de tratamiento.
- Valorar los niveles de DMO y la puntuación T-Score (número de desviaciones estándar de la densidad mineral ósea de un individuo en comparación con una población de referencia normal) en los pacientes con déficit de vitamina D mediante la realización de una densitometría ósea, así como evaluar la prevalencia de osteopenia y los factores asociados a la misma.
- Analizar el cambio de la DMO antes y después del tratamiento con calcifediol.
- Evaluar la adherencia y perfil de seguridad de los diferentes tratamientos.

MATERIAL Y MÉTODOS

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y analítico de una cohorte prospectiva, que incluye pacientes con infección por el VIH, que reciben tratamiento antirretroviral estable y presentan déficit de 25 (OH) D.

7.2 POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

La población diana de nuestro estudio fueron las personas infectadas por el VIH de la Región de Murcia pertenecientes al área de salud VII. La población accesible (proporción de la población diana accesible al estudio, definida en base a criterios geográficos y temporales), fueron todos aquellos pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, diagnosticados de infección por el VIH y que seguían un control regular en la consulta de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, España. Este es un centro de referencia de segundo nivel del área de salud VII de la Región de Murcia (Murcia Este), que atiende a una población total de 202.137 personas ¹⁵².

Para la identificación de la hipovitaminosis D se realizó la determinación de los niveles sanguíneos de 25 (OH) D a los pacientes infectados por el VIH atendidos en la consulta de Enfermedades Infecciosas. Aquellos que presentaban niveles inferiores a 20 ng/ml y que cumplían el resto de criterios de inclusión (especificados a continuación), recibieron información acerca de la finalidad de la investigación y del procedimiento a seguir, y se les invitó a participar en el estudio. Los pacientes que aceptaron, firmaron el consentimiento informado.

La muestra de sujetos obtenida se dividió en diferentes grupos según el régimen de suplementos recibido, establecido éste bajo el criterio médico del clínico que atendía al paciente:

- **Pauta estándar (grupo 1):** los pacientes incluidos en este grupo recibieron calcifediol 0,266 mg (16.000 UI) a la semana durante 12 semanas y posteriormente 0,266 mg cada 2 semanas.

- **Pauta con dosis elevadas de calcifediol (grupos 2 y 3):**
 - Grupo 2: los sujetos recibieron 3 mg (180.000 UI) cada 12 semanas.

 - Grupo 3: los pacientes pertenecientes a este grupo tomaron 3 mg (180.000 UI) cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas.

Se analizó el cambio en los niveles plasmáticos de 25 (OH) D a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento.

7.3 PERIODO TEMPORAL

Las determinaciones de las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D comprenden un periodo de tiempo de 2 años, desde mayo de 2017 hasta mayo de 2019.

7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

Se incluyó de forma consecutiva a todos los pacientes atendidos en la consulta de Enfermedades Infecciosas del centro referido previamente, con diagnóstico de infección por el VIH, que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado y que, además, cumplían los siguientes requisitos:

- Déficit plasmático de 25 (OH) D: definimos como *insuficiencia* a valores séricos menores de 20 ng/ml y *deficiencia* a niveles inferiores a 10 ng/ml.

- Edad superior a 18 años.
- Tratamiento antirretroviral *estable*: recibido éste durante al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Niveles plasmáticos de 25 (OH) D \geq 20 ng/ml.
- Hipercalcemia (concentraciones plasmáticas de calcio >10.5 mg/dL).
- Dificultad de colaboración suficiente para completar la evaluación necesaria de una manera óptima.
- Paciente con enfermedad definitoria de SIDA en el periodo en el que se realizó el estudio.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Signos o síntomas de insuficiencia hepática durante el periodo de estudio.
- Enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular ≤ 30 ml/min/1,73m² (fórmula CKD-EPI).
- Enfermedad inflamatoria intestinal u otras enfermedades de origen autoinmune.
- Pacientes con osteoporosis testada en la densitometría ósea mediante la utilización de la escala T-Score.
- Alergia a los productos del estudio.

7.5 VARIABLES

7.5.1 VARIABLES DEPENDIENTES:

1. Cambio en los niveles de 25 (OH) D en sangre tras la administración de una pauta estándar de calcifediol 0,266 mg en comparación con regímenes de dosificación que incluyen calcifediol 3 mg, en pacientes con infección por el VIH y con déficit de vitamina D.
2. Osteopenia: se define como un T score superior a -2,5 pero inferior a -1,0.

7.5.2 VARIABLES GENERALES:

- Variables demográficas: sexo (hombre o mujer), edad (años) y país de origen.
- Variables antropométricas: Peso (Kg), talla (cm), perímetro de cintura (cm), índice de masa corporal (Kg/m²). Definimos *sobrepeso* a un índice de masa corporal (IMC) de 25-30 Kg/m² y *obesidad* como un IMC superior a 30 Kg/m².

También se realizó la medición de la frecuencia cardiaca (lpm) y de las cifras de presión arterial (mmHg) el día que se incluyó al paciente en el estudio. Consideramos como *hipertensión arterial* a una presión arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg y/o a una presión arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg.

- Antecedentes médicos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, claudicación intermitente, coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC).
- Hábitos tóxicos: tabaquismo activo, condición de exfumador, consumo de alcohol, consumo de drogas.

- Situación basal y nivel de actividad física
- Tratamiento crónico: se incluyeron entre los grupos de fármacos los antihipertensivos, antidiabéticos orales, estatinas y antiagregantes (ácido acetilsalicílico).
- Variables analíticas generales:
 - Glucemia en ayunas (mg/dL), creatinina (mg/dL) y tasa de filtración glomerular mediante la fórmula CKD-EPI (ml/min/1,73 m²).
 - Perfil lipídico en ayunas: colesterol total (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL) y triglicéridos (mg/dL).
 - Perfil hepático: bilirrubina total, glutamato-oxalacetato transaminasa (UI/L) y glutámico-pirúvica transaminasa (UI/L).
 - Marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (mg/dL) por técnica ultrasensible.
 - Marcadores relacionados con la vitamina D: calcio (mg/dL), fósforo (mg/dL), PTH (pg/ml) y 25 (OH) D (ng/ml).
 - Hemograma: recuento de las tres series hematológicas, hemoglobina (g/dL), leucocitos (células/ μ L) y plaquetas (células/ μ L).
- Variables relacionadas con la infección por el VIH: carga viral de VIH (copias/ μ L), considerándose como *indetectable* si fue menor de 50 copias/ μ L, nadir de linfocitos T-CD4 (células/ μ L), linfocitos T-CD4 totales (células/ μ L), linfocitos T-CD8 totales (células/ μ L) y determinación del cociente CD4/ CD8.
- Variables relacionadas con el TAR: tiempo total de tratamiento antirretroviral antes del inicio del estudio (años), tipo de tratamiento recibido durante al menos 6 meses en el momento de la visita inicial: ITIAN, ITINN, IP, inhibidores de la integrasa y antagonistas del receptor CCR5 (ICCR5).

- VARIABLES ASOCIADAS A LA DENSIDAD ÓSEA Y RIESGO DE FRACTURA: DMO de cadera (g/cm^2), DMO de columna (g/cm^2) y puntuación T-Score mediante la realización de una densitometría ósea.
- VARIABLES RELACIONADAS CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y SEGURIDAD DEL FÁRMACO: evaluación en cada visita, por el médico responsable y por enfermería, del cumplimiento terapéutico y posibles efectos secundarios.

Evaluación de los niveles sanguíneos de 25 (OH) D

Para determinar las concentraciones de 25 (OH) D se utilizaron dos inmunoanálisis automatizados. Estas técnicas han sido desarrolladas en los últimos años con el fin de poder asumir correctamente el importante aumento de la demanda de la determinación de vitamina D sérica en los laboratorios.

Desde mayo de 2017 hasta septiembre de 2017 el método usado fue *LIAISON® 25 OH Vitamin D Total Assay* (DiaSorin). A partir de esta fecha, la determinación de 25 (OH) D se realizó a través de *ADVIA Centaur® Vitamin D Total* (Siemens). Se trata de dos inmunoensayos, el primero de ellos de unión competitiva directa por quimioluminiscencia (CLIA) y el segundo es un inmunoensayo competitivo con anticuerpos de un solo paso.

El método *LIAISON® 25 OH Vitamin D Total* presenta un intervalo de medición de 4 a 150 ng/ml (10 a 375 nmol/L) y una especificidad analítica, reflejada a través del porcentaje de reactividad cruzada con otros metabolitos, de hasta el 100% para 25 (OH) D₃. El inmunoanálisis *ADVIA Centaur Vitamin D Total* dispone de un intervalo de medición de 4,2 a 150 ng/ml (10.5 a 375 nmol/L) y una especificidad analítica del 98% para 25 (OH) D₃.

Ambos ensayos se han estandarizado con el material de referencia estándar establecido por el NIST, realizado con la cromatografía líquida asociada a espectrometría de masa (LC-MS/MS).

7.6 FUENTES Y RECOGIDA DE DATOS

Los pacientes con déficit de 25 (OH) D incluidos en el estudio se citaron un día determinado por la mañana en ayunas, para la extracción y procesamiento de muestras analíticas. Además, cada paciente rellenó un documento en el que se recogían algunas de las variables citadas anteriormente (antecedentes médicos de interés, país de origen, hábitos tóxicos, nivel de actividad física, etc.). Estos antecedentes personales y datos demográficos se completaron con una entrevista clínica dirigida, realizada por el médico responsable, junto con la consulta detallada de la historia clínica electrónica o de la historia clínica en papel posteriormente digitalizada e incluida en el entorno clínico documental del paciente.

Una vez iniciado el tratamiento con suplementos de vitamina D, se citó al paciente en la fecha que correspondía a la semana 12, 24 y 48 desde el inicio del tratamiento, de nuevo en ayunas por la mañana para realizar la extracción analítica pertinente.

La obtención de las muestras de sangre necesarias para evaluar los niveles de 25 (OH) D se realizaron en el Hospital General Universitario Reina Sofía. No obstante, al inicio del estudio, su análisis se solicitó al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (por ausencia de la técnica necesaria en nuestro laboratorio) y posteriormente, desde septiembre de 2017, se analizaron en nuestro hospital al disponer del procedimiento adecuado. El resto de determinaciones analíticas sí se procesaron en nuestro centro hospitalario desde el inicio del estudio hasta su finalización. La densitometría ósea se llevó a cabo en otro centro médico, localizado también en la Región de Murcia (Molina de Segura).

Se diseñó una base de datos específica para este estudio, con el fin de poder agrupar todos los datos recogidos. Los pacientes fueron identificados únicamente mediante un código asignado (número latino), que no tenía ninguna relación con sus datos de identificación, por lo que el nombre del

paciente no figura en ninguna comunicación o publicación de los resultados del estudio.

7.7 TAMAÑO MUESTRAL

El criterio de valoración principal fue el efecto de la interacción de los dos factores del estudio (tiempo y tratamiento) sobre los niveles de 25 (OH) D en pacientes con infección por el VIH que reciben TAR estable y presentan déficit de esta vitamina. La interacción, es decir, el efecto conjunto de ambos factores (tiempo*tratamiento) sobre la variable dependiente (concentraciones de 25 (OH) D) es la que nos informa si la diferencia entre los tratamientos es la misma, o no, en las tres evaluaciones que se realizan a lo largo del tiempo, y es lo que verdaderamente nos indica la eficacia de los tratamientos comparados en este estudio.

Para el cálculo del tamaño muestral requerido para poder analizar (mediante un ANOVA Mixto) el efecto de la interacción de los dos factores del estudio (tiempo y tratamiento) sobre las concentraciones de 25 (OH) D se ha utilizado el programa G*Power 3.0.10, y se han seguido sus recomendaciones respecto a las variables que intervienen en el cálculo del tamaño muestral. Se ha asumido un tamaño del efecto de 0,15, un coeficiente de correlación entre las 4 medidas repetidas (coeficiente de Pearson) de 0,50. Hemos especificado una probabilidad de error alfa de 0,05 y una potencia de 0,95 (error beta de 0,05), siendo el tamaño muestral total calculado de 98 pacientes. Asumimos un 15% de abandonos, por lo que se precisará un mínimo de 113 pacientes. A continuación, se adjunta el cálculo del tamaño muestral mediante el programa estadístico referido.

F tests - ANOVA: Repeated measures, within-between interaction

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Effect size f = 0,15

α err prob = 0,05

Power (1- β err prob) = 0,95

Number of groups = 2

Number of measurements = 4

Corr among rep measures = 0,5

Nonsphericity correction ϵ = 1

Output: Noncentrality parameter λ = 17,6400000

Critical F = 2,6359511

Numerator df= 3,0000000

Denominator df = 288

Total sample size = **98**

Actual power = 0,9527044

7.8 ANÁLISIS DE DATOS

Las características basales de nuestra población se presentan mediante un análisis descriptivo de las diferentes variables. Las variables cuantitativas se expresan como media (M) y desviación estándar (DE). Las variables categóricas se representan como frecuencia (n) y porcentaje (%). Para establecer asociaciones entre dos grupos se empleó la prueba de la T de Student para las variables cuantitativas. Para comparar más de dos grupos utilizamos el Análisis de la Varianza (ANOVA). Para analizar la relación entre variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o exacta de Fisher según procediera. Se realizó además un análisis de regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo independientes de osteopenia global, osteopenia de cadera y osteopenia de columna, incluyendo las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante (nacionalidad, IMC y niveles de linfocitos TCD8 totales) y aquellas con relevancia clínica (sexo, edad y tipo de TAR).

Con el fin de comprobar si existieron cambios significativos en las determinaciones de algunas variables tras la instauración del tratamiento con calcifediol, recurrimos a la prueba T para muestras relacionadas si había al menos 2 determinaciones en el tiempo (DMO antes y después de la intervención) y a la ANOVA de una vía para medidas repetidas en el caso de haber más de 2 determinaciones (cociente CD4/CD8 en la visita basal, semana 24 y semana 48, así como niveles de PTH, calcio y fósforo en la visita basal y semanas 12, 24 y 48 de tratamiento).

Para evaluar el efecto de los diferentes tratamientos en las concentraciones de 25 (OH) D a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento se empleó un ANOVA Mixto, aplicándose la corrección de Bonferroni para el análisis de comparaciones múltiples.

La significación estadística la consideramos para valores de p inferiores a 0,05.

Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico *IBM SPSS Statistics® versión 24.0 para Windows®* y el software libre versión 3.31 'R' (*The R Project for Statistical Computing*).

7.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Previamente a la ejecución de nuestro estudio, tuvimos en cuenta las siguientes limitaciones:

1. Del mismo modo que ocurre en otras investigaciones de carácter observacional prospectivo, se necesita un periodo de seguimiento, en nuestro caso un año, por lo que la principal limitación es la pérdida de seguimiento de los sujetos incluidos (tipo de *sesgo de selección* frecuente en estos estudios). Nosotros asumimos un 15% de abandonos para el cálculo del tamaño muestral. La principal estrategia que utilizamos para minimizar las pérdidas por seguimiento fue el contacto periódico con el paciente y el establecimiento de una adecuada relación médico-paciente. Por otro

lado, nuestras pérdidas fueron similares en los tres grupos de tratamiento, lo que disminuyó el impacto del sesgo a la hora de analizar los resultados y comparar los diferentes grupos.

2. La variación temporal que sufren los niveles plasmáticos de vitamina D, por diferentes factores, puede condicionar otra limitación. Para evitar este sesgo, se homogeneizó a los pacientes teniendo en cuenta la estacionalidad.
3. La variabilidad en el número de individuos por cada grupo de tratamiento podría influir en el análisis estadístico y la comparativa de grupos. Sin embargo, en nuestro estudio, las distintas poblaciones presentaron características epidemiológicas, clínicas y analíticas similares, sin existir entre ellas diferencias estadísticamente significativas, por lo que eran perfectamente comparables independientemente del tamaño de la muestra.
4. El cambio del inmunoensayo utilizado para la medición de las concentraciones 25 (OH) D durante el periodo de estudio, podría condicionar pequeñas diferencias en la determinación de los niveles séricos de 25 (OH) D y, por lo tanto, infraestimar o sobreestimar la clasificación de estos en *insuficiencia o deficiencia* al comparar ambas técnicas. No obstante, los dos inmunoanálisis se han estandarizado con el método de referencia estándar establecido por el NIST. Por otro lado, ambos tienen una alta especificidad analítica e intervalos de medición prácticamente idénticos, habiéndose aplicado por igual y durante el mismo periodo de tiempo a los 3 grupos de tratamiento, por lo que no condiciona diferencias en este aspecto.
5. Por lo general, los estudios de cohortes suponen un mayor coste económico en comparación con otros estudios observacionales.
6. Al tratarse de la práctica clínica real, existe el riesgo de que el médico responsable desconozca el incumplimiento terapéutico por alguno de los participantes del estudio o la omisión de alguna de las tomas

indicadas, lo que podría subestimar el efecto de los suplementos. Esta limitación se intentó minimizar incluyendo exclusivamente a aquellos pacientes capacitados y comprometidos, estableciendo una relación óptima entre el médico y el paciente, así como evaluando de manera sistemática en cada visita el grado de cumplimiento referido por el paciente.

7. La ausencia de un grupo control con sujetos VIH que presentan déficit de vitamina D y que no reciben tratamiento con calcifediol, no nos permite determinar si la variación en los niveles de 25 (OH) D es debida exclusivamente al tratamiento establecido o influyen otros factores asociados.

7.10 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

7.10.1 DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES

El presente estudio se ha realizado en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre de 2008) y con las Normas de Buena Práctica Clínica emitidas por el grupo de trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1990), las Leyes y Reglamentos vigentes en España (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero), la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM) de Somerset West (Sudáfrica, octubre de 1996), Asamblea General de Edimburgo (Escocia, octubre de 2000) y las Notas de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de Washington (Estados Unidos, 2002), y la del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de Tokio (Japón, 2004). A su vez, nuestro estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (Anexo 1), así como evaluado y aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

7.10.2 INFORMACIÓN AL PACIENTE

Toda la información perteneciente al estudio se comunicó oralmente y por escrito al paciente. Una vez que aceptó su participación en el mismo, el sujeto firmó el consentimiento informado previamente a su inclusión. Para llevar a cabo el análisis en el Software estadístico los datos de los pacientes se exportaron de manera anónima en formato Excel.

7.10.3 EVALUACIÓN RIESGO-BENEFICIO

En este estudio no se pautaron fármacos distintos a los habituales en la práctica clínica, ni se realizaron pruebas complementarias o exploraciones clínicas que supusiesen un riesgo sobreañadido para alguno de los pacientes.

7.10.4 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

La información referente a la identidad de los pacientes ha sido considerada confidencial a todos los efectos, así como la del profesional. La base de datos generada en el estudio no contiene identificación alguna, ni del paciente ni del médico responsable. La comunicación y cesión de los datos personales de todos los participantes del estudio se rige por lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999.

7.11 ASPECTOS RELACIONADOS CON EL USO DE CALCIFEDIOL

El calcifediol, calcidiol o 25-hidroxicalciferol (ampolla bebible de 3 mg o de 0,266 mg) es un fármaco ya comercializado. La medicación se dispensa en los servicios farmacéuticos y la financiación del fármaco corre a cargo del Sistema Nacional de Salud.

RESULTADOS

8. RESULTADOS

8.1 PROCESO DE SELECCIÓN

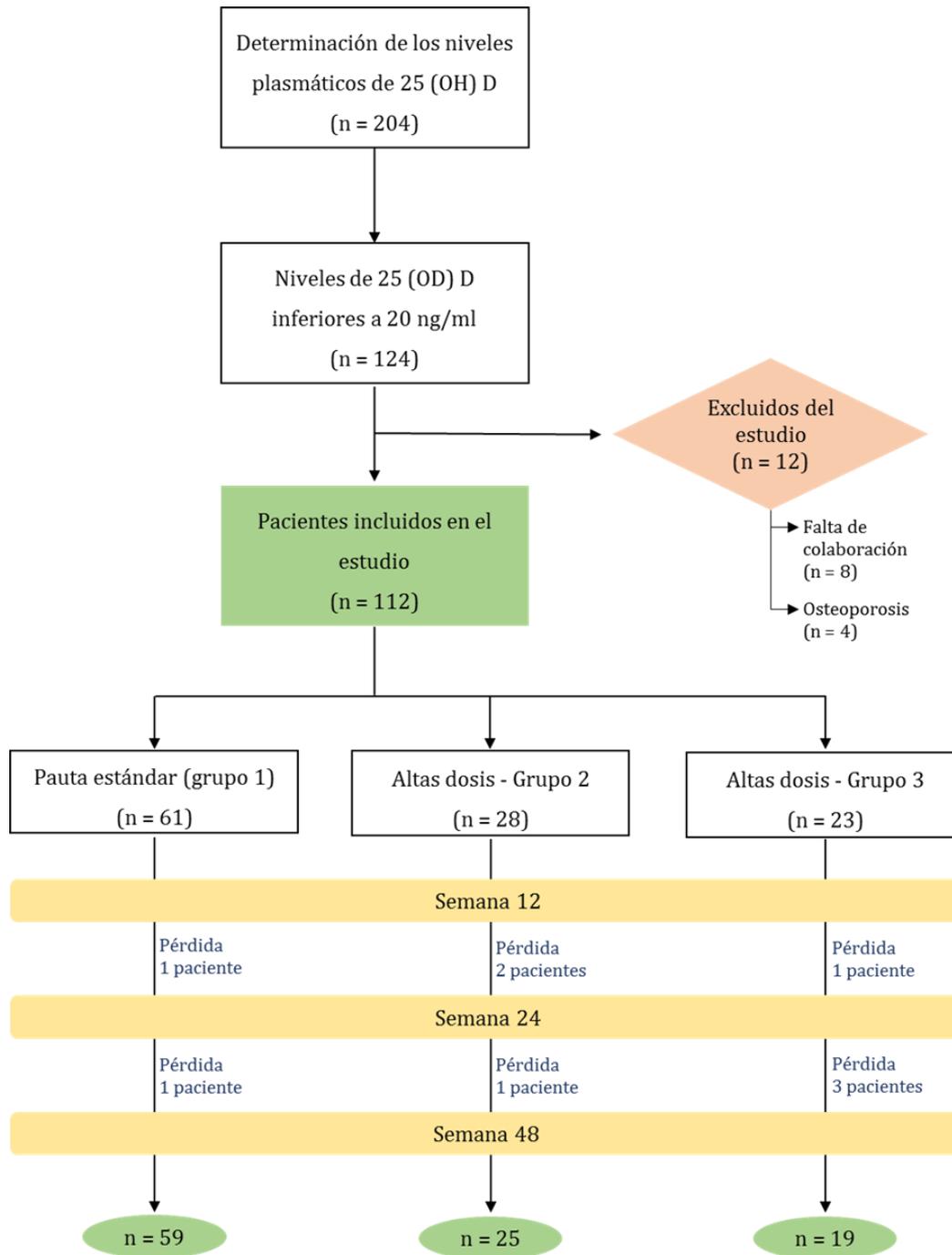
La determinación de los niveles plasmáticos de 25 (OH) D fue realizada en un total de 204 pacientes, todos ellos atendidos en la consulta de Enfermedades Infecciosas desde mayo de 2017 hasta mayo de 2019. De éstos, 124 pacientes presentaron niveles inferiores a 20 ng/ml (60,78%). A pesar de cumplir adecuadamente los criterios de selección, finalmente 12 pacientes no fueron incluidos en el estudio por presentar, al menos, uno de exclusión.

En nuestro estudio, los dos criterios observados que determinaron la exclusión de estos pacientes fueron la ausencia de colaboración suficiente para completar la evaluación de forma óptima (ocho individuos) y la identificación de osteoporosis en la densitometría ósea realizada en el proceso de selección, definida ésta como una puntuación T-Score < -2,5 DS (cuatro pacientes).

En definitiva, se incluyeron y analizaron un total de 112 pacientes, divididos en diferentes grupos según el régimen de tratamiento recibido, establecido éste por su médico habitual de Enfermedades Infecciosas. En la pauta estándar (grupo 1) de calcifediol 0,266 mg se incluyeron 62 pacientes y en la pauta de dosis elevadas de calcifediol 3 mg un total de 51 pacientes (grupos 2 y 3, con 28 y 23 individuos respectivamente).

A lo largo de las 48 semanas de seguimiento, todos los pacientes alcanzaron la semana 12 de tratamiento. Posteriormente, abandonaron el estudio 9 pacientes, de los cuales 4 se perdieron entre la semana 12 y 24, siendo 5 los pacientes que abandonaron entre la semana 24 y la 48 (ver resumen en la figura 4).

Figura 4. Diagrama de flujo con la descripción del proceso de selección



8.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

8.2.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Como hemos detallado en el apartado anterior, en nuestro estudio se incluyeron finalmente 112 pacientes. En la tabla 2 se resumen las características clínicas de la población.

La edad media de la muestra fue de 51,59 años (DE 10,55 años), con una proporción de hombres del 71,4%.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos fue: diabetes mellitus 6,2%, hipertensión arterial 14,3%, dislipemia 33%, tabaquismo activo 51,8% y exfumador 8,9%. La proporción de individuos con consumo moderado de alcohol fue del 20,5% y de otras drogas del 11,5%. Con respecto a otros antecedentes médicos de interés, la prevalencia de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica fue del 2,7%, de enfermedad vascular cerebral 0,9% y de coinfección por el VHC 22,3%. En relación al IMC, la media de la población fue 26,41 Kg/m² (DE 4,68 Kg/m²).

La proporción de pacientes de nacionalidad española fue del 76,6%, seguido de la nacionalidad sudamericana o centroamericana (14,4%). Un elevado porcentaje de pacientes (70,5%), presentaba un nivel bajo de actividad física (vida sedentaria en el 21,4% y actividad física leve, considerada ésta por caminar menos de una hora al día, en el 49,1%).

Con respecto a las variables relacionadas con la infección por el VIH y su situación inmunológica, el 82% tenían la carga viral indetectable. La media del nadir de linfocitos T-CD4 fue 333,49 células/ μ L (DE 236,51 células/ μ L). La media de linfocitos T-CD4 totales fue 783,85 células/ μ L (DE 396,58 células/ μ L) y de linfocitos T-CD8 totales fue 1015,49 células/ μ L (DE 469,31 células/ μ L). La media del cociente CD4/CD8 fue 0,85 (DE 0,45).

En relación al TAR, el tiempo medio de tratamiento recibido, previo a la inclusión en el estudio, fue de 9,53 años (DE 7,60 años). Teniendo en cuenta el

tipo de TAR, observamos que el 83,9% recibían ITIAN, el 44,6% ITINN, el 25% IP, el 39,3% INI y el 8,9% ICCR5.

Con respecto a las variables analíticas generales, podemos observar en la tabla que la media de todas ellas se encontraba dentro de los límites de la normalidad, con excepción de los triglicéridos, que presentaban una media de 158,56 mg/dL (DE 117,16 mg/dL), recomendándose en la actualidad niveles inferiores a 150 mg/dL.

En cuanto a la 25 (OH) D determinada al inicio del estudio (niveles inferiores a 20 ng/ml como principal criterio de inclusión), la media fue 13,89 ng/ml (DE 4,18 ng/ml). La media de PTH fue 56,84 pg/ml (DE 39,56 pg/ml).

Respecto a la densitometría ósea, la media de la puntuación T-Score en la cadera fue 0,01 DS (DE 1,39 DS), siendo esta inferior en la columna, presentando una media de -0,12 DS (DE 1,43 DS).

Tabla 2. Características basales de los pacientes de la muestra.

	Total (n = 112)
Edad (años) — M (DE)	51,59 (10,55)
Sexo — n (%)	
Hombre	80 (71,4)
Mujer	32 (28,6)
Antecedentes médicos — n (%)	
Diabetes mellitus	7 (6,2)
Hipertensión arterial	16 (14,3)
Dislipemia	35 (33,0)
Lipodistrofia	13 (11,6)
Lipoatrofia	11 (9,8)
Cardiopatía isquémica	3 (2,7)
Enfermedad vascular cerebral	1 (0,9)
Claudicación intermitente	0 (0,0)
Coinfección con VHC — n (%)	25 (22,3)
Antecedente de tuberculosis — n (%)	7 (6,2)
Hábitos tóxicos — n (%)	
Tabaquismo activo	58 (51,8)
Exfumador	10 (8,9)
Consumo de alcohol	23 (20,5)
Consumo de drogas	12 (11,0)
Nivel de actividad física — n (%)	
Sedentario	24 (21,4)
Actividad leve	55 (49,1)
Actividad moderada	18 (16,1)
Actividad importante	15 (13,4)
Procedencia — n (%)	
España	85 (76,6)
Europa del este	3 (2,7)
Sudamérica/ Centroamérica	16 (14,4)
África	7 (6,3)
Tratamiento crónico — n (%)	
Antidiabético oral	5 (4,5)
Antihipertensivo	14 (12,5)
Estatina	25 (22,5)
Ácido acetilsalicílico	5 (4,5)
Parámetros relacionados con el VIH — M (DE)	
Nadir CD4 (células/ μ L)	333,49 (236,51)
CD4 (células/ μ L)	783,85 (396,58)
CD8 (células/ μ L)	1015,49 (469,31)
Cociente CD4/CD8	0,85 (0,45)
Carga viral VIH indetectable— n (%)	92 (82,0)
Años con TAR — M (DE)	9,53 (7,60)
Tipos de TAR — n (%)	

Evaluación del cambio de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D tras iniciar tratamiento con calcifediol en pacientes VIH

	Total (n = 112)
ITIAN	94 (83,9)
ITINN	50 (44,6)
IP	28 (25,0)
INI	44 (39,3)
ICCR5	10 (8,9)
Variables antropométricas — M (DE)	
Peso (kg)	74,57 (14,60)
Talla (cm)	167,97 (10,45)
Cintura (cm)	91,15 (11,97)
IMC (Kg/m ²)	26,41 (4,68)
Presión arterial — M (DE)	
PAS (mmHg)	126,35 (19,79)
PAD (mmHg)	80,88 (10,63)
Frecuencia cardiaca (lpm) — M (DE)	
	76,55 (13,95)
Variables analíticas generales — M (DE)	
Glucemia en ayunas (mg/dL)	99,10 (22,80)
Bilirrubina total (mg/dL)	0,47 (0,32)
GOT (UI/L)	26,37 (17,29)
GPT (UI/L)	30,94 (41,26)
Colesterol total (mg/dL)	188,78 (44,99)
Colesterol LDL (mg/dL)	107,53 (37,80)
Colesterol HDL (mg/dL)	51,57 (16,85)
Triglicéridos (mg/dL)	158,56 (117,16)
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,51 (0,74)
Calcio (mg/dL)	9,37 (0,38)
Fósforo (mg/dL)	3,23 (0,61)
Creatinina (mg/dL)	0,83 (0,18)
TFG (ml/min/1,73 m ²)	97,03 (14,75)
25 (OH) D al inicio (ng/ml)	13,89 (4,18)
PTH (pg/ml)	56,84 (39,56)
Hemoglobina (g/dL)	14,26 (1,55)
Plaquetas (células/ μ L)	224283,02 (65814,28)
Leucocitos (células/ μ L)	6739,25 (2053,95)
Densitometría ósea — M (DE)	
DMO cadera (g/cm ²)	0,93 (0,30)
T-Score cadera (DS)	0,01 (1,39)
DMO L2L4 (g/cm ²)	1,04 (0,17)
T-Score L2L4 (DS)	-0,12 (1,43)

VHC, virus de la hepatitis C. TAR, tratamiento antirretroviral. ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos. ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP, inhibidores de la proteasa. INI, inhibidores de la integrasa. ICCR5, inhibidores del CCR5. IMC, índice de masa corporal. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. GOT, glutamato-oxalacetato transaminasa. GPT, glutámico-pirúvica transaminasa. TFG, tasa de filtración glomerular. PTH, hormona paratiroidea. DMO, densidad mineral ósea.

8.2.2 DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES ENTRE LOS TRATAMIENTOS ESTÁNDAR Y DOSIS ELEVADAS DE CALCIFEDIOL

En la tabla 3 se representa la distribución de las diferentes variables entre los pacientes que recibieron la pauta estándar con calcifediol de 0,266 mg (grupo 1) y los que recibieron el tratamiento con dosis elevadas de calcifediol de 3 mg (grupos 2 y 3).

Podemos observar que todos los individuos fueron similares en los dos grupos de tratamiento en cuanto a las variables demográficas y antropométricas, antecedentes médicos, hábitos tóxicos, características del TAR y aquellas variables relacionadas con la infección por el VIH (nadir de linfocitos T-CD4, linfocitos T-CD4 totales, linfocitos T-CD8 totales y cociente CD4/CD8), así como los parámetros analíticos generales.

Sólo se observó que los niveles de hemoglobina, medidos al inicio del estudio, fueron más elevados en el grupo de altas dosis con una media de 14,61 g/dL (DE 1,34 g/dL) vs dosis estándar, media de 13,9 g/dL (DE 1,67 g/dL), determinando una diferencia estadísticamente significativa de -0,63 (IC95% -1,22 a -0,035), $t(104)=-2,09$, $p=0,038$, sin tener esto un impacto clínico ni en el análisis estadístico realizado.

Con respecto a los niveles de 25 (OH) D, que determinaron la inclusión de los pacientes en el estudio, la media fue ligeramente más elevada en el grupo que recibió posteriormente la pauta de dosis elevadas de calcifediol (14,11 ng/ml, con una DE 3,99 ng/ml), sin suponer esto una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Tabla 3. Distribución de las características basales entre los tratamientos estándar y dosis elevadas de calcifediol.

	Pauta estándar - grupo 1 (n = 61)	Dosis elevadas - grupos 2 y 3 (n = 51)	p
Edad (años) — M (DE)	52,10 (10,69)	50,98 (10,44)	0,579
Sexo — n (%)			0,384
Hombre	41 (67,2)	39 (76,5)	
Mujer	20 (32,8)	12 (23,5)	
Antecedentes médicos — n (%)			
Diabetes mellitus	2 (3,3)	5 (9,8)	0,304
Hipertensión arterial	12 (19,7)	4 (7,8)	0,131
Dislipemia	17 (29,8)	18 (36,7)	0,584
Lipodistrofia	7 (11,5)	6 (11,8)	1,000
Lipoatrofia	5 (8,2)	6 (11,8)	0,754
Cardiopatía isquémica	1 (1,6)	2 (3,9)	0,875
Enfermedad vascular cerebral	1 (1,6)	0 (0,0)	1,000
Coinfección con VHC — n (%)	13 (21,3)	12 (23,5)	0,958
Antecedente de tuberculosis — n (%)	2 (3,3)	5 (9,8)	0,304
Hábitos tóxicos — n (%)			
Tabaquismo activo	31 (50,8)	27 (52,9)	0,973
Exfumador	5 (8,2)	5 (9,8)	1,000
Consumo de alcohol	14 (23,0)	9 (17,6)	0,648
Consumo de drogas	6 (10,3)	6 (11,8)	1,000
Nivel de actividad física — n (%)			0,896
Sedentario	12 (19,7)	12 (23,5)	
Actividad leve	31 (50,8)	24 (47,1)	
Actividad moderada	9 (14,8)	9 (17,6)	
Actividad importante	9 (14,8)	6 (11,8)	
Procedencia — n (%)			0,688
España	46 (76,7)	39 (76,5)	
Europa del este	1 (1,7)	2 (3,9)	
Sudamérica/ Centroamérica	8 (13,3)	8 (15,7)	
África	5 (8,3)	2 (3,9)	
Tratamiento crónico — n (%)			
Antidiabético oral	1 (1,6)	4 (7,8)	0,261
Antihipertensivo	10 (16,4)	4 (7,8)	0,282
Estatina	10 (16,7)	15 (29,4)	0,169
Ácido acetilsalicílico	2 (3,3)	3 (5,9)	0,838
Parámetros relacionados con el VIH — M (DE)			
Nadir CD4 (células/ μ L)	328,26 (223,53)	339,79 (254,09)	0,823
CD4 (células/ μ L)	751,23 (351,18)	822,58 (445,24)	0,361
CD8 (células/ μ L)	963,33 (475,23)	1077,42 (459,42)	0,216
Cociente CD4/CD8	0,87 (0,47)	0,83 (0,42)	0,657
Tipos de TAR — n (%)			
ITIAN	51 (83,6)	43 (84,3)	1,000
ITINN	26 (42,6)	24 (47,1)	0,780

Evaluación del cambio de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D tras iniciar tratamiento con calcifediol en pacientes VIH

	Pauta estándar - grupo 1 (n = 61)	Dosis elevadas - grupos 2 y 3 (n = 51)	p
IP	15 (24,6)	13 (25,5)	1,000
INI	26 (42,6)	18 (35,3)	0,551
ICCR5	6 (9,8)	4 (7,8)	0,972
Variables antropométricas — M (DE)			
Peso (kg)	73,73 (13,45)	75,58 (15,96)	0,512
Talla (cm)	168,09 (9,32)	167,80 (11,97)	0,890
Cintura (cm)	90,57 (11,37)	91,85 (12,74)	0,577
IMC (Kg/m ²)	26,02 (4,48)	26,97 (4,93)	0,683
Presión arterial — M (DE)			
PAS (mmHg)	128,57 (22,18)	123,70 (16,31)	0,200
PAD (mmHg)	80,98 (11,53)	80,76 (9,56)	0,913
Frecuencia cardiaca (lpm) — M (DE)			
Variables analíticas generales M (DE)			
Glucemia en ayunas (mg/dL)	96,78 (11,90)	102,00 (31,48)	0,239
Bilirrubina total (mg/dL)	0,44 (0,25)	0,49 (0,40)	0,448
GOT (UI/L)	26,38 (14,76)	26,35 (20,18)	0,993
GPT (UI/L)	28,17 (20,09)	34,42 (57,86)	0,437
Colesterol total (mg/dL)	192,75 (41,66)	183,81 (48,85)	0,312
Colesterol LDL (mg/dL)	110,63 (36,43)	103,60 (39,53)	0,353
Colesterol HDL (mg/dL)	52,76 (18,24)	50,06 (14,98)	0,415
Triglicéridos (mg/dL)	162,59 (135,01)	153,49 (91,13)	0,693
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,52 (0,71)	0,51 (0,80)	0,970
Calcio (mg/dL)	9,36 (0,36)	9,37 (0,40)	0,950
Fósforo (mg/dL)	3,14 (0,62)	3,35 (0,59)	0,130
Creatinina (mg/dL)	0,83 (0,21)	0,82 (0,13)	0,661
TFG (ml/min/1,73 m ²)	96,25 (16,02)	98,08 (12,99)	0,566
25 (OH) D al inicio (ng/ml)	13,71 (4,36)	14,11 (3,99)	0,613
PTH (pg/ml)	62,44 (49,41)	50,45 (23,01)	0,186
Hemoglobina (g/dL)	13,98 (1,67)	14,61 (1,34)	0,038
Plaquetas (células/ μ L)	229423,73 (65494,20)	217829,79 (66349,31)	0,370
Leucocitos (células/ μ L)	6754,75 (2341,58)	6719,79 (1647,91)	0,931
Densitometría ósea — M (DE)			
DMO cadera (g/cm ²)	0,96 (0,38)	0,90 (0,15)	0,291
T-Score cadera	0,15 (1,52)	-0,15 (1,21)	0,294
DMO L2L4 (g/cm ²)	1,05 (0,18)	1,03 (0,17)	0,653
T-Score L2L4	-0,13 (1,44)	-0,10 (1,44)	0,923

VHC, virus de la hepatitis C. TAR, tratamiento antirretroviral. ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido. ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP, inhibidores de la proteasa. INI, inhibidores de la integrasa. ICCR5, inhibidores del CCR5. IMC, índice de masa corporal. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. GOT, glutamato-oxalacetato transaminasa. GPT, glutámico-pirúvica transaminasa. TFG, tasa de filtración glomerular. PTH, hormona paratiroidea. DMO, densidad mineral ósea.

8.2.3 DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES ENTRE LOS TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO

En la tabla 4 podemos observar la distribución de todas las características clínicas entre los 3 grupos de tratamiento establecidos, con una n = 61 pacientes para el grupo 1 (pauta estándar), una n = 28 pacientes para el grupo 2 y n = 23 para el grupo 3 de tratamiento.

A pesar de la diferencia en el número de individuos por cada grupo, los pacientes fueron similares en los tres brazos de tratamiento, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analizados, salvo en los niveles de glucosa en sangre solicitados en la analítica de inclusión. Del mismo modo que ocurría en el apartado anterior con las cifras de hemoglobina, este dato no tuvo ningún impacto clínico ni estadístico en nuestra cohorte.

En relación a las concentraciones séricas de 25 (OH) D al inicio del estudio, tampoco existieron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento.

Tabla 4. Distribución de las características basales entre los tres grupos de tratamiento.

	Grupo 1 (n = 61)	Grupo 2 (n = 28)	Grupo 3 (n = 23)	p
Edad (años) — M (DE)	52,10 (10,69)	52,79 (10,88)	48,78 (9,66)	0,348
Sexo — n (%)				0,540
Hombre	41 (67,2)	21 (75,0)	18 (78,3)	
Mujer	20 (32,8)	7 (25,0)	5 (21,7)	
Antecedentes médicos — n (%)				
Diabetes mellitus	2 (3,3)	4 (14,3)	1 (4,3)	0,126
Hipertensión arterial	12 (19,7)	3 (10,7)	1 (4,3)	0,166
Dislipemia	17 (29,8)	11 (39,3)	7 (33,3)	0,683
Lipodistrofia	7 (11,5)	3 (10,7)	3 (13,0)	0,966
Lipoatrofia	5 (8,2)	4 (14,3)	2 (8,7)	0,655
Cardiopatía isquémica	1 (1,6)	2 (7,1)	0 (0,0)	0,220
Enfermedad vascular cerebral	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,656
Coinfección con VHC — n (%)	13 (21,3)	8 (28,6)	4 (17,4)	0,610
Antecedente de tuberculosis — n (%)	2 (3,3)	2 (7,1)	3 (13,0)	0,250
Hábitos tóxicos — n (%)				
Tabaquismo activo	31 (50,8)	15 (53,6)	12 (52,2)	0,970
Exfumador	5 (8,2)	2 (7,1)	3 (13,0)	0,730
Consumo de alcohol	14 (23,0)	2 (7,1)	7 (30,4)	0,096
Consumo de drogas	6 (10,3)	3 (10,7)	3 (13,0)	0,939
Nivel de actividad física — n (%)				0,530
Sedentario	12 (19,7)	8 (28,6)	4 (17,4)	
Actividad leve	31 (50,8)	10 (35,7)	14 (60,9)	
Actividad moderada	9 (14,8)	7 (25,0)	2 (8,7)	
Actividad importante	9 (14,8)	3 (10,7)	3 (13,0)	
Procedencia — n (%)				0,350
España	46 (76,7)	23 (82,1)	16 (69,6)	
Europa del este	1 (1,7)	2 (7,1)	0 (0,0)	
Sudamérica/ Centroamérica	8 (13,3)	3 (10,7)	5 (21,7)	
África	5 (8,3)	0 (0,0)	2 (8,7)	
Tratamiento crónico — n (%)				
Antidiabético oral	1 (1,6)	3 (10,7)	1 (4,3)	0,157
Antihipertensivo	10 (16,4)	3 (10,7)	1 (4,3)	0,313
Estatina	10 (16,7)	9 (32,1)	6 (26,1)	0,243
Ácido acetilsalicílico	2 (3,3)	2 (7,1)	1 (4,3)	0,714
Parámetros relacionados con el VIH — M (DE)				
Nadir CD4 (células/ μ L)	328,26 (223,53)	309,55 (252,98)	378,94 (257,79)	0,650
CD4 (células/ μ L)	751,23 (351,18)	800,48 (276,00)	851,00 (604,43)	0,600
CD8 (células/ μ L)	963,33 (475,23)	1113,07 (502,45)	1031,57 (404,83)	0,391
Cociente CD4/CD8	0,87 (0,47)	0,83 (0,40)	0,82 (0,46)	0,905
Tipos de TAR — n (%)				
ITIAN	51 (83,6)	22 (78,6)	21 (91,3)	0,466
ITINN	26 (42,6)	15 (53,6)	9 (39,1)	0,526
IP	15 (24,6)	8 (28,6)	5 (21,7)	0,849

Evaluación del cambio de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D tras iniciar tratamiento con calcifediol en pacientes VIH

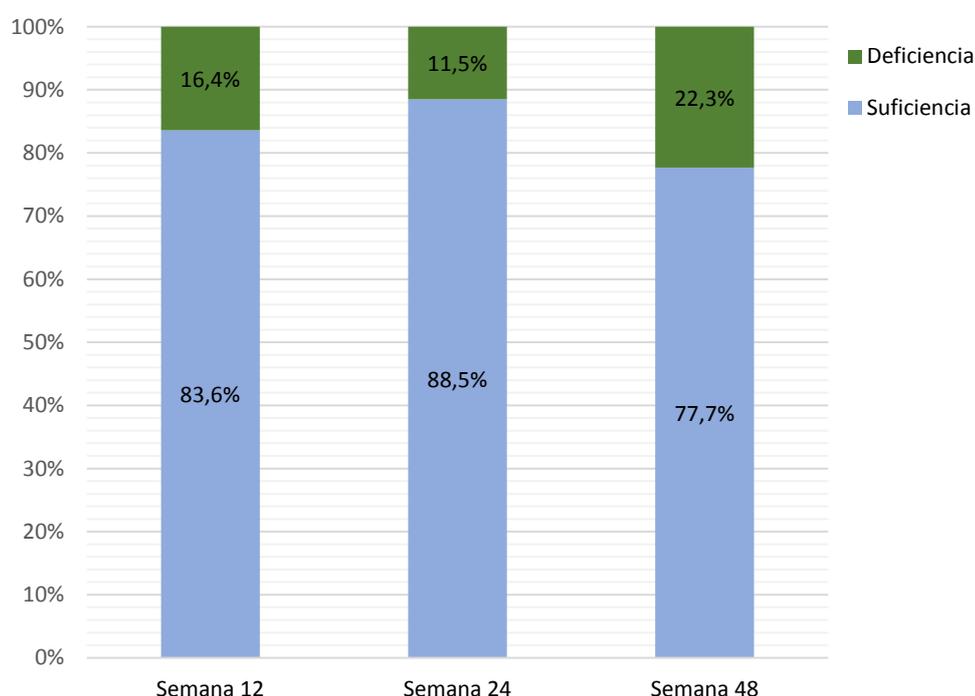
	Grupo 1 (n = 61)	Grupo 2 (n = 28)	Grupo 3 (n = 23)	p
INI	26 (42,6)	8 (28,6)	10 (43,5)	0,406
ICCR5	6 (9,8)	3 (10,7)	1 (4,3)	0,682
Variables antropométricas — M (DE)				
Peso (kg)	73,73 (13,45)	77,18 (16,04)	73,55 (15,99)	0,553
Talla (cm)	168,09 (9,32)	168,55 (12,20)	166,88 (11,95)	0,869
Cintura (cm)	90,57 (11,37)	94,44 (12,44)	88,57 (12,63)	0,196
IMC (Kg/m ²)	26,02 (4,48)	26,86 (5,04)	27,10 (4,95)	0,869
Presión arterial — M (DE)				
PAS (mmHg)	128,57 (22,18)	127,96 (16,99)	118,27 (13,94)	0,099
PAD (mmHg)	80,98 (11,53)	82,04 (8,18)	79,14 (11,06)	0,633
Frecuencia cardiaca (lpm) — M (DE)	76,63 (15,41)	78,86 (13,36)	73,41 (9,80)	0,394
Variables analíticas generales — M (DE)				
Glucemia en ayunas (mg/dL)	96,78 (11,90)	111,00 (38,63)	91,36 (14,92)	0,005
Bilirrubina total (mg/dL)	0,44 (0,25)	0,49 (0,32)	0,50 (0,48)	0,745
GOT (UI/L)	26,38 (14,76)	28,23 (26,07)	24,14 (9,60)	0,720
GPT (UI/L)	28,17 (20,09)	42,92 (77,57)	24,36 (11,55)	0,222
Colesterol total (mg/dL)	192,75 (41,66)	185,96 (56,69)	181,14 (38,19)	0,563
Colesterol LDL (mg/dL)	110,63 (36,43)	106,40 (46,25)	100,10 (29,88)	0,559
Colesterol HDL (mg/dL)	52,76 (18,24)	49,42 (14,80)	50,86 (15,52)	0,689
Triglicéridos (mg/dL)	162,59 (135,01)	159,50 (99,18)	146,05 (81,84)	0,858
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,52 (0,71)	0,60 (0,94)	0,40 (0,57)	0,764
Calcio (mg/dL)	9,36 (0,36)	9,30 (0,35)	9,45 (0,45)	0,437
Fósforo (mg/dL)	3,14 (0,62)	3,31 (0,55)	3,42 (0,66)	0,288
Creatinina (mg/dL)	0,83 (0,21)	0,82 (0,14)	0,81 (0,12)	0,894
TFG (ml/min/1,73 m ²)	96,25 (16,02)	98,68 (13,15)	96,94 (13,12)	0,801
25 (OH) D al inicio (ng/ml)	13,71 (4,36)	14,63 (3,76)	13,48 (4,25)	0,549
PTH (pg/ml)	62,44 (49,41)	47,14 (26,73)	54,15 (18,08)	0,365
Hemoglobina (g/dL)	13,98 (1,67)	14,64 (1,40)	14,58 (1,29)	0,117
Plaquetas (células/ μ L)	229423,73 (65494,20)	215240,00 (65581,55)	220772,73 (68633,56)	0,644
Leucocitos (células/ μ L)	6754,75 (2341,58)	6676,00 (1388,60)	6769,55 (1933,89)	0,984
Densitometría ósea — M (DE)				
DMO cadera (g/cm ²)	0,96 (0,38)	0,90 (0,16)	0,89 (0,14)	0,569
T-Score cadera	0,15 (1,52)	-0,15 (1,36)	-0,15 (1,06)	0,578
DMO L2L4 (g/cm ²)	1,05 (0,18)	1,02 (0,18)	1,04 (0,17)	0,872
T-Score L2L4	-0,13 (1,44)	-0,15 (1,45)	-0,04 (1,45)	0,967

El grupo 1 representa la pauta estándar. El grupo 2 representa la pauta de 3 mg de calcifediol cada 12 semanas. El grupo 3 se corresponde con la pauta de 3 mg de calcifediol cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas. VHC, virus de la hepatitis C. TAR, tratamiento antirretroviral. ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido. ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP, inhibidores de la proteasa. INI, inhibidores de la integrasa. ICCR5, inhibidores del CCR5. IMC, índice de masa corporal. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. GOT, glutamato-oxalacetato transaminasa. GPT, glutámico-pirúvica transaminasa. TFG, tasa de filtración glomerular. PTH, hormona paratiroidea. DMO, densidad mineral ósea.

8.3 PROPORCIÓN DE PACIENTES QUE ALCANZARON LOS NIVELES DE SUFICIENCIA DE 25 (OH) D

Al inicio del estudio se incluyeron 112 pacientes, cumpliendo todos ellos el periodo de seguimiento hasta la semana 12 de tratamiento. Del total de la muestra, en esta semana de seguimiento, la proporción de pacientes que alcanzó niveles de 25 (OH) D por encima o igual de 20 ng/ml fue del 83,6%. A las 24 semanas de tratamiento (n = 108), el porcentaje de pacientes que consiguió concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D \geq 20 ng/ml fue del 88,5%. Al final del seguimiento, a las 48 semanas de tratamiento (n =103), un 77,7% de los pacientes alcanzó los niveles de suficiencia de 25 (OH) D (figura 5).

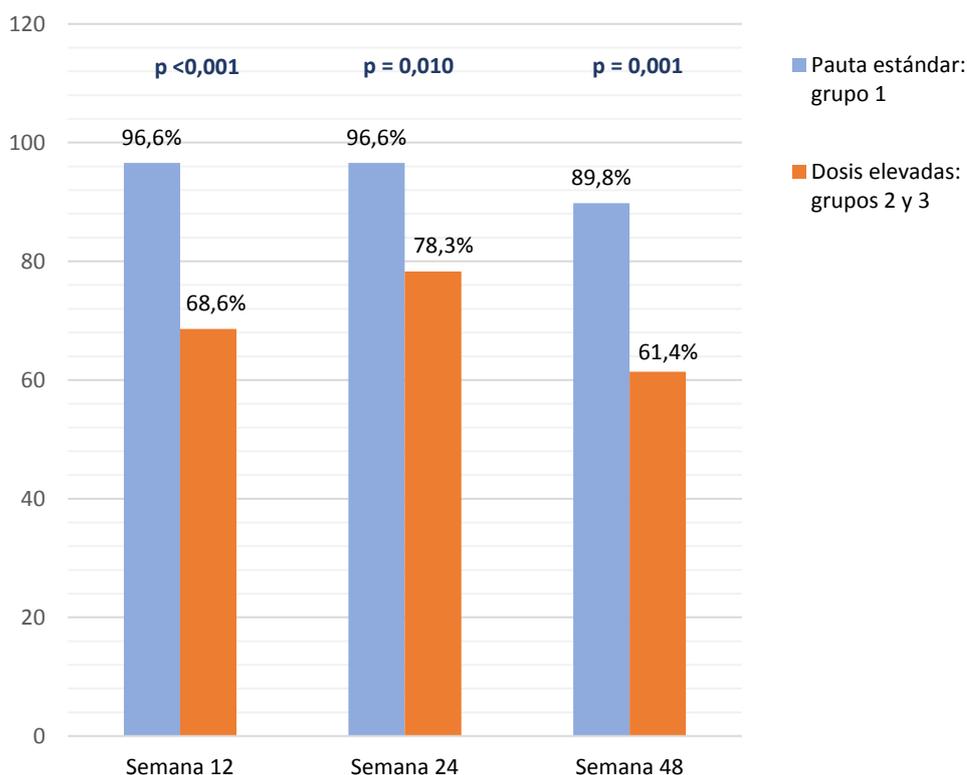
Figura 5. Gráfico de barras con la proporción de pacientes de la población de estudio que alcanzó los niveles de suficiencia de 25 (OH) D



En color azul representamos la proporción de pacientes que alcanzó los niveles de suficiencia de 25 (OH) D, es decir, superior o igual a 20 ng/ml. En verde, el porcentaje de pacientes que no alcanzó estas concentraciones. En el eje X se detallan las semanas de tratamiento (12, 24 y 48).

Al analizar la proporción de individuos que alcanzó niveles de 25 (OH) D \geq 20 ng/ml entre los pacientes que recibieron la pauta estándar de calcifediol 0,266 mg (grupo 1) y los que recibieron la pauta de altas dosis de 3 mg (grupos 2 y 3), se observaron diferencias estadísticamente significativas en las 3 visitas consecutivas tras el inicio del tratamiento (figura 6). El porcentaje obtenido fue superior en la pauta estándar en las 3 determinaciones realizadas: a las 12 semanas, un 96,6% en comparación con el 68,6% de los grupos 2 y 3 ($p < 0,001$); a las 24 semanas, un 96,6% en la pauta estándar frente al 78,3% de la pauta de dosis elevadas ($p = 0,010$); a las 48 semanas, un 89,8% en comparación con el 61,4% de los grupos 2 y 3 ($p = 0,001$).

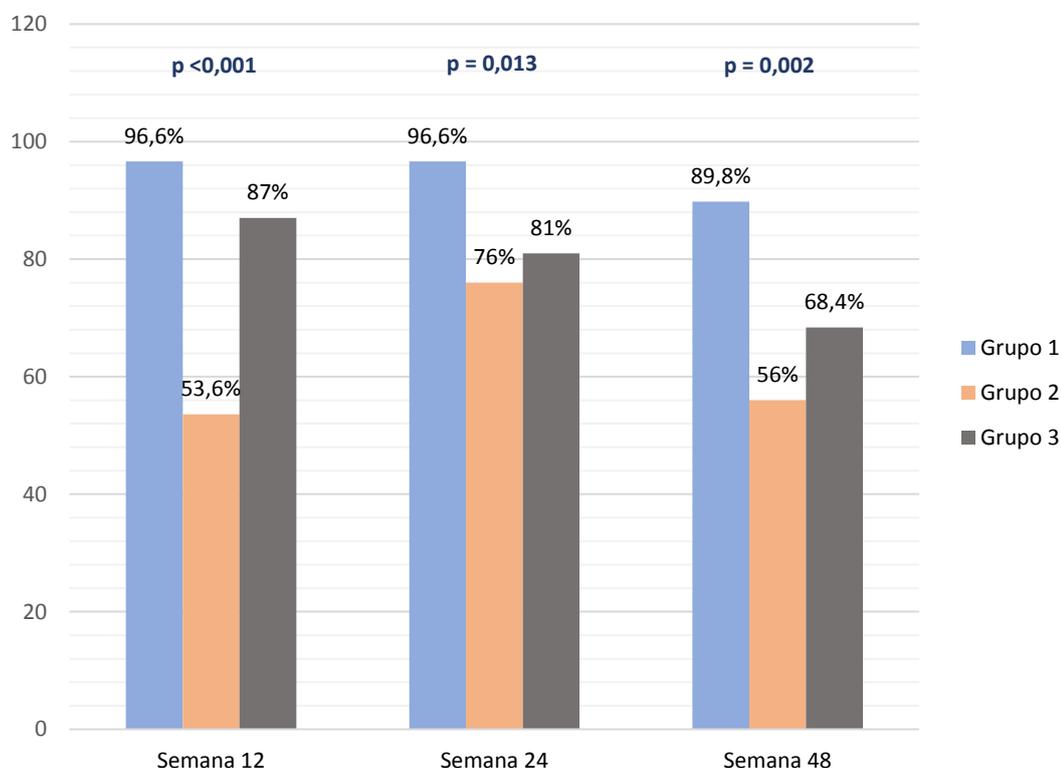
Figura 6. Gráfico de barras agrupadas con la proporción de pacientes que alcanzó los niveles de suficiencia de 25 (OH) D distribuido por grupo de tratamiento



En color azul se representa la pauta estándar (grupo 1): calcifediol 0,266 mg. En naranja la pauta de altas dosis (grupos 2 y 3): calcifediol 3 mg. En el eje X se detalla la semana 12, 24 y 48 de tratamiento.

En la figura 7 observamos los resultados obtenidos tras analizar los tres grupos de tratamiento. Se observó, en los 3 periodos de seguimiento, una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en la proporción de pacientes que alcanzaron niveles de 25 (OH) D ≥ 20 ng/ml. El porcentaje fue, en todas las determinaciones, superior en la pauta estándar, seguido del grupo 3, presentado el grupo 2 el porcentaje más bajo de pacientes que alcanzó los niveles de suficiencia.

Figura 7. Gráfico de barras agrupadas con la proporción de pacientes que alcanzó los niveles de suficiencia de 25 (OH) D distribuido por grupo de tratamiento



En color azul se representa la pauta estándar (grupo 1): calcifediol 0,266 mg a la semana durante 12 semanas y posteriormente cada 2 semanas. En naranja el grupo 2: 3 mg de calcifediol cada 12 semanas. En violeta el grupo 3: 3 mg de calcifediol cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas.

8.4 EVALUACIÓN DE LA INTERACCIÓN DE LOS FACTORES TIEMPO Y TRATAMIENTO SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE 25 (OH) D

En nuestro estudio se realizó un análisis de ANOVA mixto para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D en el transcurso de 48 semanas y si en éstas influyó el tipo de tratamiento utilizado.

8.4.1 PAUTA ESTÁNDAR VS DOSIS ELEVADAS DE CALCIFEDIOL

En este apartado describimos los resultados obtenidos a través del ANOVA mixto comparando la pauta estándar (grupo 1) de calcifediol 0,266 mg con la pauta de dosis elevadas de calcifediol 3 mg (grupos 2 y 3).

No se encontraron valores atípicos significativos que pudiesen afectar a los resultados estadísticos. Al no cumplirse el supuesto de esfericidad evaluado por la prueba de Mauchly ($X^2 = 0,703$, $p < 0,001$), fue necesario aplicar la corrección de Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,837$).

Existió una interacción significativa de los *factores* “grupo de tratamiento” y “tiempo” en nuestra *variable dependiente o de interés*, los “niveles plasmáticos de 25 (OH) D”, $F(3, 285) = 6,414$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,063$.

Se observó un efecto principal significativo del *factor* “grupo de tratamiento” en las concentraciones de 25 (OH) D, $F(1, 95) = 739,26$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,886$.

Existió un efecto significativo del *factor* “tiempo” sobre las concentraciones de 25 (OH) D, $F(3, 285) = 76,682$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,447$.

Como veremos en el siguiente apartado, para determinar entre que variables se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, se realizaron las comparaciones múltiples aplicando la corrección de Bonferroni.

Análisis de comparaciones múltiples

En las comparaciones por pares de los grupos de tratamiento con dosis estándar vs altas dosis, por cada uno de los momentos en los que obtuvimos la muestra de 25 (OH) D, encontramos que en el tratamiento estándar (calcifediol 0,266 mg) existió un incremento significativo en las concentraciones de 25 (OH) D desde la visita basal hasta la semana 12, desde la basal hasta la semana 24 y desde la basal hasta la semana 48.

Sin embargo, desde la semana 12 hasta la 24 se produjo una reducción significativa de los niveles de 25 (OH) D, observándose también una disminución desde la semana 24 a la 48, que en este caso no fue significativa (tabla 5).

Tabla 5. Comparaciones múltiples del tratamiento **estándar** según la determinación de 25 (OH) D.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC (ng/ml)	Límite superior IC (ng/ml)
Basal	Semana 12	46,68 ng/ml	<0,001	36,90	56,45
Basal	Semana 24	32,88 ng/ml	<0,001	22,81	42,95
Basal	Semana 48	26,67 ng/ml	<0,001	19,57	33,77
Semana 12	Semana 24	-13,79 ng/ml	0,012	-25,50	-2,08
Semana 24	Semana 48	-6,21 ng/ml	0,902	-17,75	5,33

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En la pauta de altas dosis (calcifediol 3 mg) las concentraciones de 25 (OH) D también mostraron un incremento significativo desde la visita basal hasta la semana 12, la semana 24 y la semana 48.

Desde la semana 12 a la 24 los niveles de 25 (OH) D aumentaron, pero de forma leve y no significativa, mientras que se redujeron significativamente desde la semana 24 a la 48 (tabla 6).

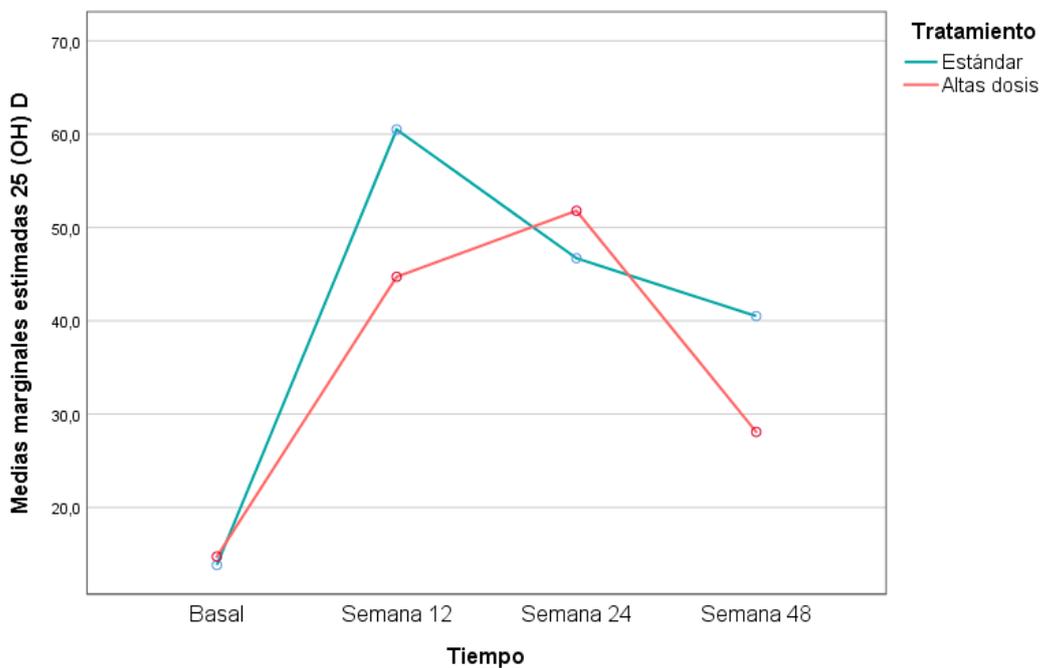
Tabla 6. Comparaciones múltiples de la pauta de **altas dosis** según la determinación de 25 (OH) D.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	P	Límite inferior IC (ng/ml)	Límite superior IC (ng/ml)
Basal	Semana 12	29,99 ng/ml	<0,001	18,80	41,17
Basal	Semana 24	37,06 ng/ml	<0,001	25,54	48,58
Basal	Semana 48	13,36 ng/ml	<0,001	5,24	21,49
Semana 12	Semana 24	7,07 ng/ml	0,949	-6,33	20,47
Semana 24	Semana 48	-23,69 ng/ml	<0,001	-36,90	-10,49

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En la siguiente figura se resumen los datos descritos, donde podemos observar la tendencia que presentaron los niveles de 25 (OH) D a lo largo del periodo de seguimiento, tanto en el grupo estándar como en el grupo de dosis elevadas de calcifediol.

Figura 8. Representación gráfica de las medias marginales estimadas de 25 (OH) D según el tiempo y el tratamiento recibido



En color azul se representa la pauta estándar (grupo 1): calcifediol 0,266 mg. En rojo la pauta de altas dosis (grupos 2 y 3): calcifediol 3 mg. En el eje X se detallan las semanas de tratamiento (12, 24 y 48).

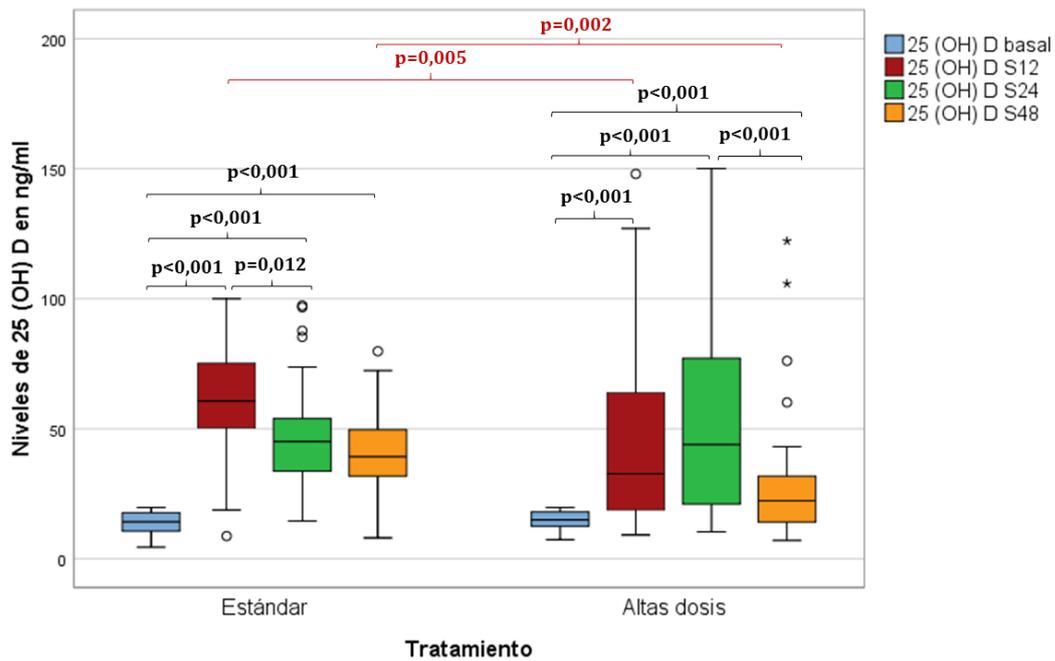
En las comparaciones por pares de los cuatro momentos en los que se determinaron los niveles de 25 (OH) D distribuidos por cada grupo de tratamiento, observamos que las concentraciones basales de 25 (OH) D fueron similares en los dos grupos ($p=0,278$). En la pauta estándar la media fue 13,82 ng/ml (DE 4,29 ng/ml) en comparación con la pauta de altas dosis, con una media de 14,72 ng/ml (DE 3,71 ng/ml).

A las 12 semanas de tratamiento, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$) entre la pauta estándar, donde se observaron niveles de 25 (OH) D superiores (M=60,49 ng/ml y DE=18,46 ng/ml), en comparación con el tratamiento de altas dosis (M=44,71 ng/ml y DE=34,74 ng/ml).

Sin embargo, a las 24 semanas de tratamiento no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,372$) entre los dos grupos (pauta estándar: M=46,70 ng/ml y DE=17,83 ng/ml vs altas dosis: M=51,78 ng/ml y DE=36,77 ng/ml).

En la última evaluación de los niveles de 25 (OH) D, a las 48 semanas de tratamiento, se encontraron de nuevo diferencias significativas ($p=0,002$), siendo más elevadas las concentraciones en el grupo de dosis estándar de calcifediol con una media de 40,49 ng/ml (DE 15,03 ng/ml) con respecto al grupo de dosis elevadas (M=28,09 ng/ml y DE= 23,68 ng/ml).

Figura 9. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de 25 (OH) D (ng/ml) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo



El color de las cajas representa la semana de tratamiento: azul (visita basal), rojo (semana 12), verde (semana 24) y amarillo (semana 48). En el eje X se detalla la pauta estándar (grupo 1) de calcifediol 0,266 mg y la pauta de altas dosis (grupos 2 y 3) de calcifediol 3 mg.

8.4.2 VALORACIÓN DE LOS TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO

A continuación, describimos los resultados que obtuvimos a través del ANOVA mixto comparando los tres grupos de tratamiento establecidos en nuestro estudio.

No se encontraron valores atípicos significativos que pudiesen afectar a los resultados estadísticos. Al no cumplirse el supuesto de esfericidad evaluado por la prueba de Mauchly ($X^2 = 0,649$, $p < 0,001$), fue necesario aplicar la corrección de Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,767$).

Se observó una interacción significativa de los factores “grupo de tratamiento” y “tiempo” en la *variable dependiente o de interés*, los “niveles plasmáticos de 25 (OH) D”, $F(6, 282) = 11,968$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,203$.

Existió un efecto significativo del *factor* “grupo de tratamiento” en las concentraciones de 25 (OH) D, $F(1, 94) = 771,133$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,891$.

Del mismo modo, observamos un efecto principal significativo del *factor* “tiempo” sobre las concentraciones de 25 (OH) D, $F(3, 282) = 76,313$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,448$.

Análisis de comparaciones múltiples

En las comparaciones por pares de los tres grupos de tratamiento por cada una de las determinaciones de 25 (OH) D, los resultados que obtuvimos con el tratamiento estándar o grupo 1 son los descritos previamente en la tabla número 5.

En el grupo 2 de tratamiento (3 mg de calcifediol cada 12 semanas), observamos que las concentraciones de 25 (OH) D presentaron un aumento desde la visita basal hasta la semana 12, hasta la semana 24 y hasta la 48. Sin embargo, este aumento sólo fue significativo en la semana 24, tanto desde la visita basal como desde la semana 12. Los niveles se redujeron significativamente desde la semana 24 a la 48 (tabla 7).

Tabla 7. Comparaciones múltiples del **grupo 2** según la determinación de **25 (OH) D**.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	P	Límite inferior IC (ng/ml)	Límite superior IC (ng/ml)
Basal	Semana 12	7,10 ng/ml	0,555	-4,16	18,36
Basal	Semana 24	30,26 ng/ml	<0,001	15,21	45,32
Basal	Semana 48	7,40 ng/ml	0,365	-3,11	17,90
Semana 12	Semana 24	23,16 ng/ml	0,002	6,70	39,62
Semana 24	Semana 48	-22,87 ng/ml	0,004	-40,42	-5,31

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En el grupo 3 de tratamiento (3 mg de calcifediol cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas), al igual que ocurría en la pauta estándar, las concentraciones de 25 (OH) D presentaron un aumento significativo desde la visita basal hasta la semana 12, hasta la semana 24 y hasta la 48.

Se observó, desde la semana 12 a la 24 una reducción de los niveles no significativa, existiendo también una reducción desde la semana 24 a la 48, en este caso significativa (tabla 8).

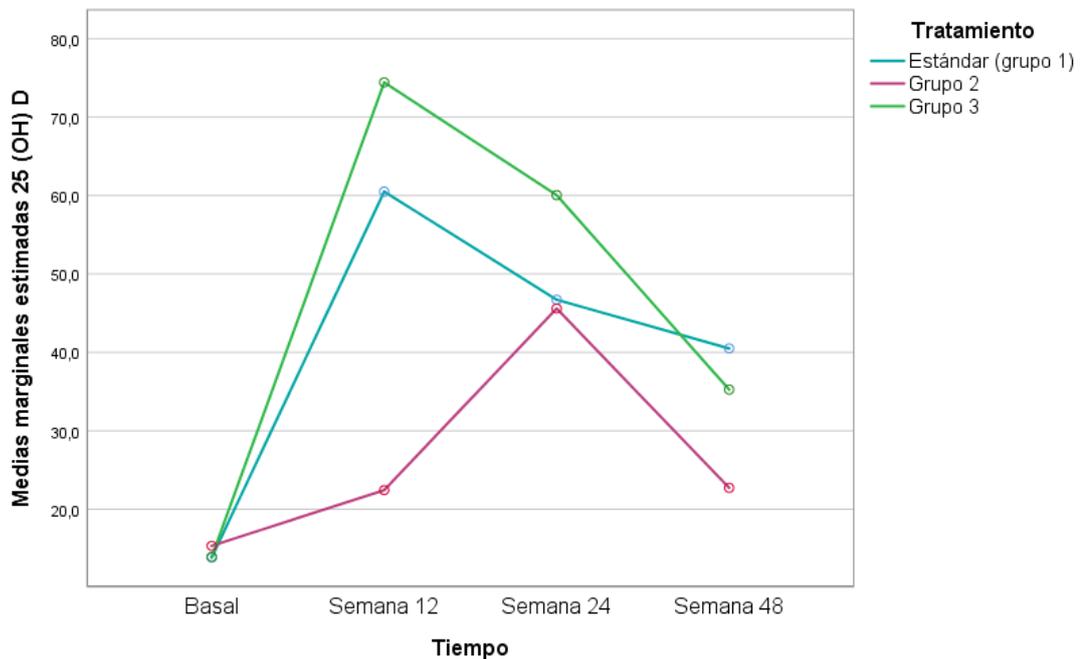
Tabla 8. Comparaciones múltiples del **grupo 3** según la determinación de **25 (OH) D**.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	P	Límite inferior IC (ng/ml)	Límite superior IC (ng/ml)
Basal	Semana 12	60,50 ng/ml	<0,001	47,49	73,50
Basal	Semana 24	46,12 ng/ml	<0,001	28,74	63,50
Basal	Semana 48	21,32 ng/ml	<0,001	9,19	33,46
Semana 12	Semana 24	-14,38 ng/ml	0,265	-33,39	4,62
Semana 24	Semana 48	-24,79 ng/ml	0,008	-45,07	-4,52

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En la figura 10 observamos la evolución que siguieron los niveles de 25 (OH) a lo largo del tiempo para los 3 grupos de tratamiento.

Figura 10. Representación gráfica de las medias marginales estimadas de 25 (OH) D según el tiempo y el tratamiento recibido



En color azul se representa la pauta estándar (grupo 1): calcifediol 0,266 mg a la semana durante 12 semanas y posteriormente cada 2 semanas. En violeta el grupo 2: 3 mg de calcifediol cada 12 semanas. En verde el grupo 3: 3 mg de calcifediol cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas.

En las comparaciones por pares de los cuatro periodos en los que se midieron las concentraciones de 25 (OH) D distribuidas por cada grupo de tratamiento, se observó que los niveles basales fueron similares en los tres grupos ($p>0,05$).

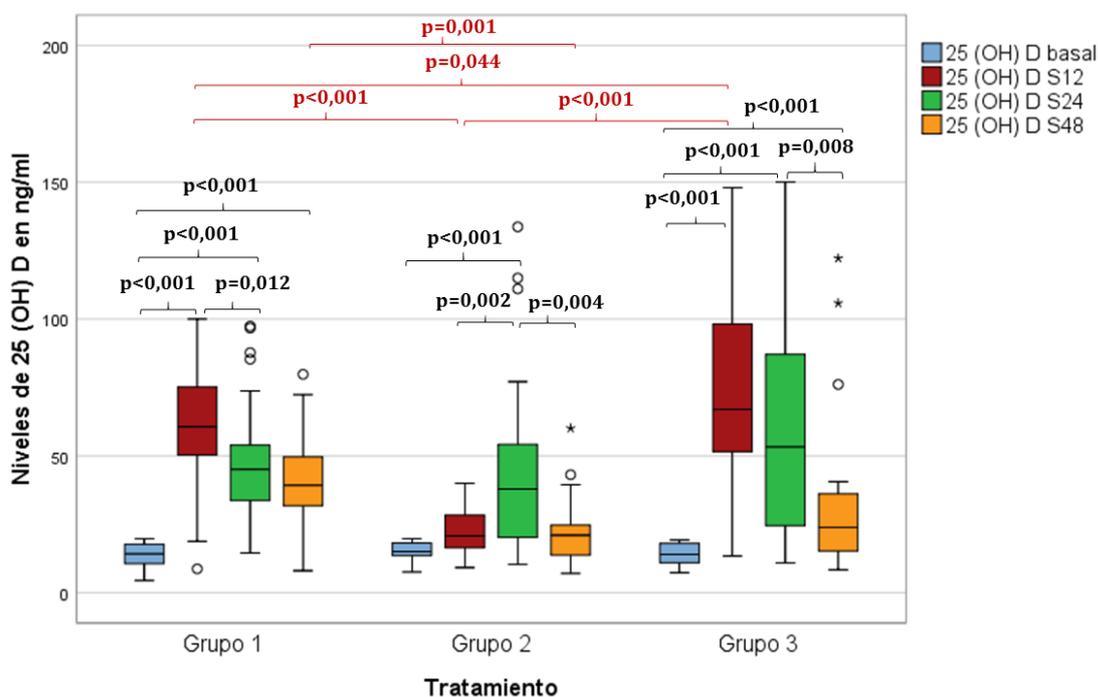
A las 12 semanas de tratamiento encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre los 3 grupos de tratamiento, observándose la media más elevada en el grupo 3 ($M=74,42$ ng/ml y $DE=34,22$ ng/ml), seguida del grupo 1 ($M=60,49$ ng/ml y $DE=18,46$ ng/ml) y finalmente del grupo 2 ($M=22,42$ ng/ml y $DE=8,79$ ng/ml).

Sin embargo, a las 24 semanas de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) al comparar las diferentes pautas de tratamiento. La media del grupo 1 fue 46,70 ng/ml ($DE=17,83$

ng/ml), en el grupo 2 fue 45,59 ng/ml (DE 33,73) y en el grupo 3 fue 60,04 ng/ml (DE 39,94 ng/ml).

Al finalizar el estudio, a las 48 semanas de tratamiento, en la última determinación de los niveles de 25 (OH) D se encontraron solo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$), entre el grupo 1 ($M=40,49$ y $DE=15,03$) en comparación con el grupo 2 ($M=22,72$ y $DE=11,88$).

Figura 11. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de 25 (OH) D (ng/ml) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo



El color de las cajas representa la semana de tratamiento: azul (visita basal), rojo (semana 12), verde (semana 24) y amarillo (semana 48). En el eje X se representan los tres grupos de tratamiento, especificados en el gráfico anterior.

8.5 EVALUACIÓN DE LA INTERACCIÓN DE LOS FACTORES TIEMPO Y TRATAMIENTO SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE PTH

8.5.1 PAUTA ESTÁNDAR VS DOSIS ELEVADAS DE CALCIFEDIOL

En el análisis de ANOVA mixto no se encontraron valores atípicos significativos. Al no cumplirse el supuesto de esfericidad evaluado por la prueba de Mauchly ($X^2 = 0,499$, $p < 0,001$), fue necesario aplicar la corrección de Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,677$).

No se observó una interacción significativa de los *factores* “grupo de tratamiento” y “tiempo” en los niveles plasmáticos de PTH, $F(3, 195) = 1,231$, $p = 0,300$, parcial $\eta^2 = 0,019$.

Evolución de los niveles de PTH según el tratamiento recibido

Se realizó un análisis de ANOVA de una vía para medidas repetidas para evaluar los cambios en las concentraciones de PTH en el transcurso de las 48 semanas de tratamiento tras la administración de las diferentes pautas.

Observamos que en el tratamiento estándar (0,266 mg) existió una reducción de los niveles desde la visita basal hasta la semana 12, hasta la semana 24 y hasta la 48, siendo sólo significativa en la semana 12 ($p = 0,039$). No obstante, los niveles de PTH presentaron un aumento desde la visita 12 hasta la 24 y desde la 24 hasta la 48, en ninguno de los dos casos estadísticamente significativo (tabla 9).

Tabla 9. Evolución de los niveles de PTH en el tratamiento estándar.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC (pg/ml)	Límite superior IC (pg/ml)
Basal	Semana 12	-13,05 pg/ml	0,039	-25,68	-0,42
Basal	Semana 24	-8,40 pg/ml	0,504	-21,42	4,62
Basal	Semana 48	-7,99 pg/ml	1,000	-24,34	8,35
Semana 12	Semana 24	4,65 pg/ml	0,614	-2,99	12,28
Semana 24	Semana 48	0,41 pg/ml	1,000	-9,24	10,05

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En la pauta de altas dosis (3 mg) las concentraciones plasmáticas de PTH presentaron una disminución desde la semana basal hasta la semana 12, la semana 24 y la 48. Los niveles se redujeron desde la semana 12 a la 24 y aumentaron desde la 24 a la 48. En ninguno de los tiempos la variación fue estadísticamente significativa (tabla 10).

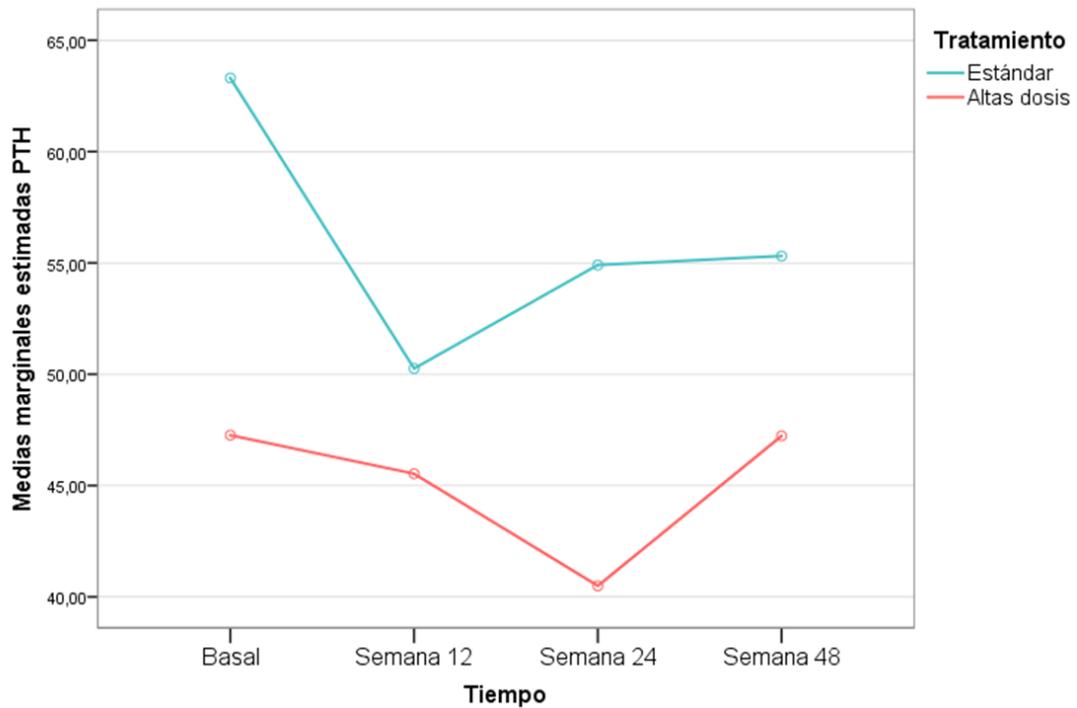
Tabla 10. Evolución de los niveles de PTH en el tratamiento de dosis elevadas.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC (pg/ml)	Límite superior IC (pg/ml)
Basal	Semana 12	-1,73 pg/ml	1,000	-16,64	13,18
Basal	Semana 24	-6,77 pg/ml	1,000	-22,14	8,61
Basal	Semana 48	-0,03 pg/ml	1,000	-19,32	19,26
Semana 12	Semana 24	-5,04 pg/ml	0,799	-14,05	3,97
Semana 24	Semana 48	6,74 pg/ml	0,673	-4,65	18,12

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En la siguiente figura observamos la tendencia que presentaron los niveles de PTH a lo largo del periodo de seguimiento, tanto en el grupo estándar como en el grupo de dosis elevadas de calcifediol.

Figura 12. Representación gráfica de las medias marginales estimadas de PTH según el tiempo y el tratamiento recibido



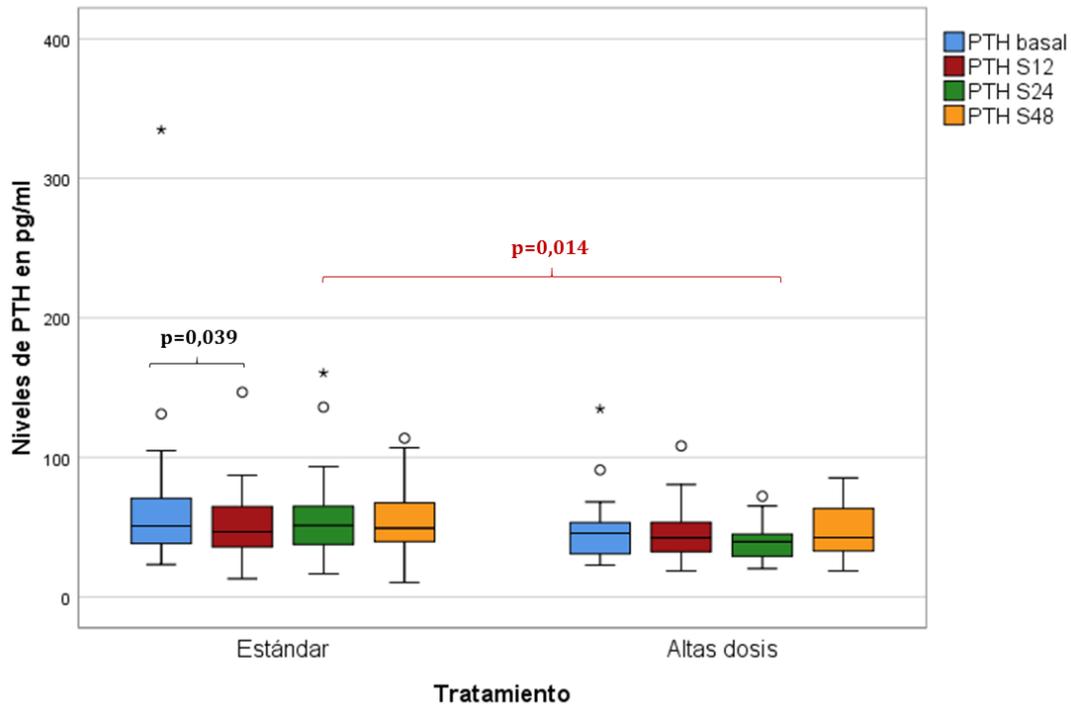
En color azul se representa la pauta estándar (grupo 1): calcifediol 0,266 mg. En rojo la pauta de altas dosis (grupos 2 y 3): calcifediol 3 mg. En el eje X se detallan las semanas de tratamiento (12, 24 y 48).

En el análisis de los cuatro momentos en los que se determinaron los niveles de PTH por cada grupo de tratamiento, se observó que las concentraciones basales de PTH fueron similares en los dos grupos de tratamiento ($p=0,122$), siendo la media en la pauta estándar de 63,30 pg/ml (DE 50,47 pg/ml) en comparación con la pauta de altas dosis, con una media de 47,25 pg/ml (DE 23,13 pg/ml). A las 12 semanas de tratamiento tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,402$) entre ambos grupos (pauta estándar: $M=50,25$ pg/ml y $DE=24,59$ pg/ml vs altas dosis: $M=45,52$ pg/ml y $DE=19,55$ pg/ml).

Sin embargo, a las 24 semanas de tratamiento sí hubo diferencias significativas ($p=0,014$) en las concentraciones de PTH (pauta estándar: $M=54,90$ pg/ml y $DE=28,27$ pg/ml vs altas dosis: $M=40,49$ pg/ml y $DE=12,33$ pg/ml) mientras que, al finalizar el periodo de seguimiento a las 48 semanas

de tratamiento, los niveles fueron de nuevo similares entre los dos grupos ($p=0,139$).

Figura 13. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de PTH (pg/ml) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo



El color de las cajas representa la semana de tratamiento: azul (visita basal), rojo (semana 12), verde (semana 24) y amarillo (semana 48). En el eje X se detalla la pauta estándar (grupo 1) de calcifediol 0,266 mg y la pauta de altas dosis (grupos 2 y 3) de calcifediol 3 mg.

8.5.2 VALORACIÓN DE LOS TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO

No se encontraron valores atípicos significativos. Al no cumplirse el supuesto de esfericidad evaluado por la prueba de Mauchly ($X^2 = 0,497$, $p < 0,001$), fue necesario aplicar la corrección de Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,676$).

No existió una interacción significativa de los factores “grupo de tratamiento” y “tiempo” en los niveles plasmáticos de PTH, $F(6, 192) = 0,677$, $p = 0,668$, parcial $\eta^2 = 0,021$.

Evolución de los niveles de PTH según el tratamiento recibido

En el análisis de ANOVA de una vía para medidas repetidas para evaluar los cambios en las concentraciones de PTH en el transcurso de las 48 semanas de tratamiento tras la administración de las diferentes pautas, se observaron los siguientes resultados:

- En el grupo 1 o estándar, están representados en la tabla 9.
- En el grupo 2 las concentraciones plasmáticas de PTH presentaron un aumento leve y no significativo desde la visita basal hasta la semana 12 y hasta la semana 48, evidenciándose un descenso desde la basal hasta la 24. Los niveles se redujeron desde la semana 12 a la 24 y aumentaron de la 24 a la 48 (tabla 11).

Tabla 11. Evolución de los niveles de PTH en el grupo 2.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC (pg/ml)	Límite superior IC (pg/ml)
Basal	Semana 12	1,42 pg/ml	1,000	-19,78	22,62
Basal	Semana 24	-6,23 pg/ml	1,000	-28,14	15,69
Basal	Semana 48	1,23 pg/ml	1,000	-26,27	28,73
Semana 12	Semana 24	-7,65 pg/ml	0,650	-20,43	5,14
Semana 24	Semana 48	7,46 pg/ml	1,000	-8,77	23,68

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

- En el grupo 3 los niveles de PTH disminuyeron de forma no significativa desde la visita basal hasta la semana 12, la semana 24 y hasta la semana 48. Hubo un descenso desde la visita 12 hasta la 24 y un aumento desde la 24 hasta la 48, en ambos casos no significativa (tabla 12).

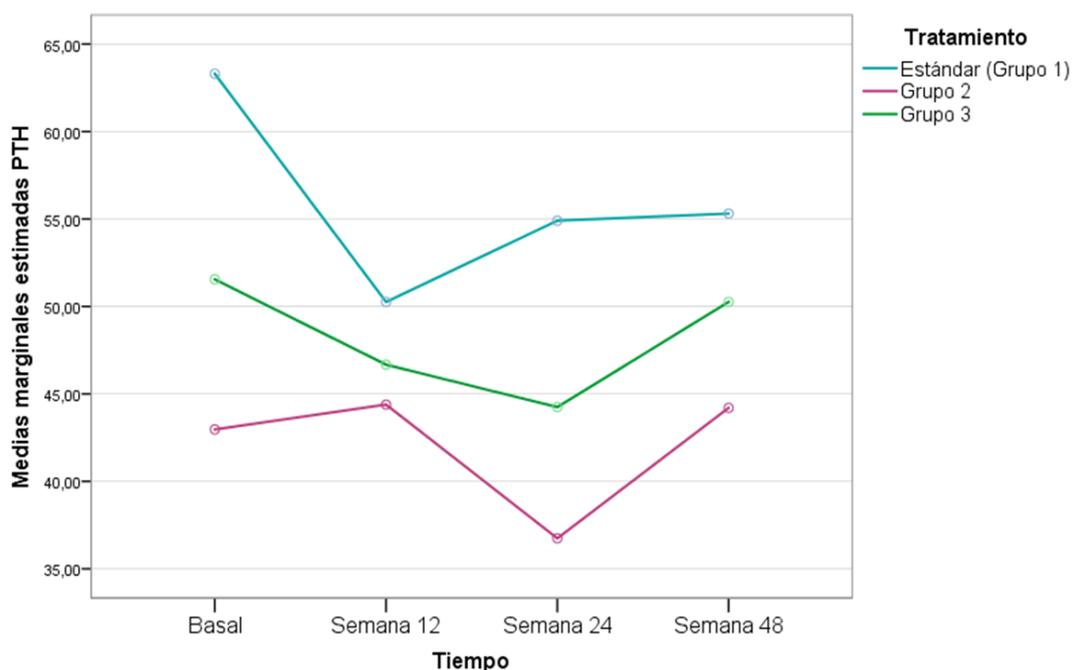
Tabla 12. Evolución de los niveles de PTH en el grupo 3.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC (pg/ml)	Límite superior IC (pg/ml)
Basal	Semana 12	-4,88 pg/ml	1,000	-26,08	16,32
Basal	Semana 24	-7,30 pg/ml	1,000	-29,22	14,61
Basal	Semana 48	-1,29 pg/ml	1,000	-28,79	26,21
Semana 12	Semana 24	-2,42 pg/ml	1,000	-15,21	10,36
Semana 24	Semana 48	6,01 pg/ml	1,000	-10,21	22,24

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En la figura 14 observamos la evolución que siguieron los niveles de PTH a lo largo del tiempo para los 3 grupos de tratamiento.

Figura 14. Representación gráfica de las medias marginales estimadas de PTH según el tiempo y el tratamiento recibido

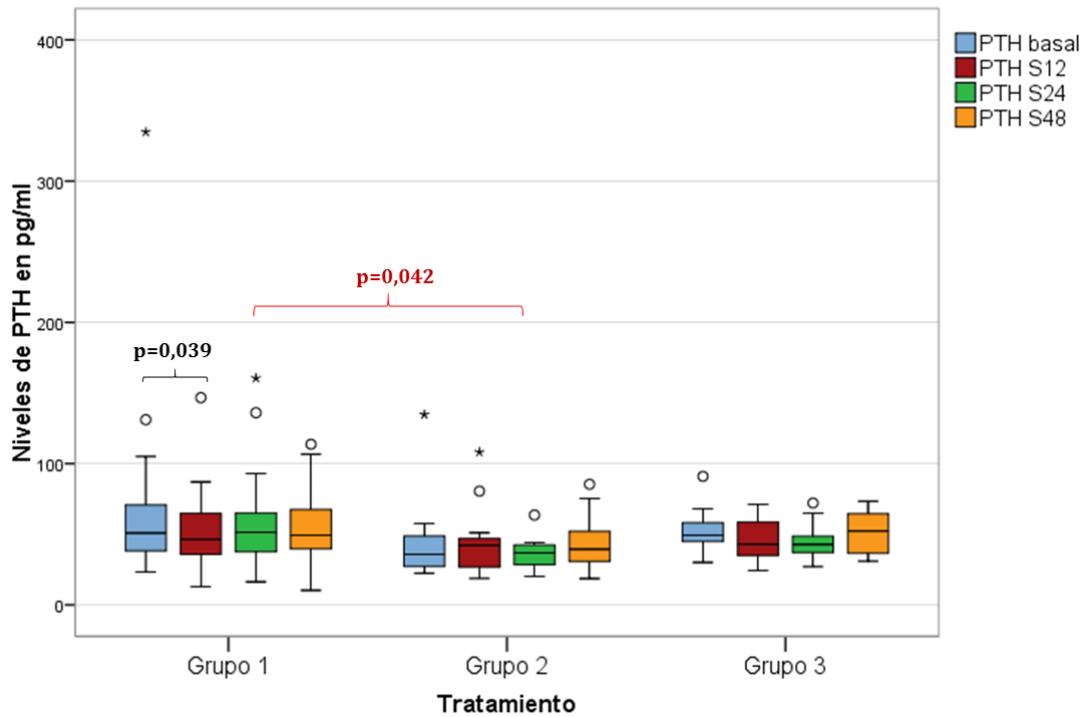


En color azul se representa la pauta estándar (grupo 1): calcifediol 0,266 mg a la semana durante 12 semanas y posteriormente cada 2 semanas. En violeta el grupo 2: 3 mg de calcifediol cada 12 semanas. En verde el grupo 3: 3 mg de calcifediol cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas.

En la evaluación de las 4 determinaciones de PTH que se realizaron a lo largo del tiempo, por cada grupo de tratamiento, se observó que las concentraciones basales y a las 12 semanas de tratamiento fueron similares entre los 3 grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

A las 24 semanas de tratamiento se encontraron diferencias significativas ($p = 0,042$) entre el grupo 1 ($M = 54,90$ pg/ml y $DE = 28,27$ pg/ml) en comparación con el grupo 2 ($M = 36,74$ pg/ml y $DE = 10,60$ pg/ml), mientras que a las 48 semanas de tratamiento los niveles fueron de nuevo similares entre los 3 grupos.

Figura 15. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de PTH (pg/ml) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo



El color de las cajas representa la semana de tratamiento: azul (visita basal), rojo (semana 12), verde (semana 24) y amarillo (semana 48). En el eje X se representan los tres grupos de tratamiento, especificados en el gráfico anterior.

8.6 ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN DE LOS FACTORES TIEMPO Y TRATAMIENTO SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CALCIO

8.6.1 PAUTA ESTÁNDAR VS DOSIS ELEVADAS DE CALCIFEDIOL

En el análisis de ANOVA mixto no se encontraron valores atípicos significativos. Se cumplió el supuesto de esfericidad evaluado por la prueba de Mauchly ($X^2 = 0,983$, $p=0,926$).

No se observó una interacción significativa de los factores “grupo de tratamiento” y “tiempo” en los niveles plasmáticos de calcio, $F(3, 240) = 0,189$, $p=0,904$, parcial $\eta^2=0,002$.

Evolución de los niveles de calcio según el tratamiento recibido

Se realizó un análisis de ANOVA de una vía para medidas repetidas para evaluar los cambios en las concentraciones de calcio en el transcurso de las 48 semanas de tratamiento tras la administración de las diferentes pautas.

En el tratamiento estándar se produjo un aumento no significativo de los niveles de calcio desde la visita basal hasta la semana 12, hasta la 24 y hasta la 48. Se observó una disminución desde la visita 12 hasta la 24 y desde la 24 hasta la 48, ninguna de ellas estadísticamente significativa (tabla 13).

Tabla 13. Evolución de los niveles de calcio en el tratamiento estándar.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	P	Límite inferior IC (mg/dL)	Límite superior IC (mg/dL)
Basal	Semana 12	0,08 mg/dL	0,985	-0,08	0,24
Basal	Semana 24	0,03 mg/dL	1,000	-0,13	0,18
Basal	Semana 48	0,02 mg/dL	1,000	-0,15	0,18
Semana 12	Semana 24	-0,06 mg/dL	1,000	-0,22	0,11
Semana 24	Semana 48	-0,01 mg/dL	1,000	-0,16	0,15

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En la pauta de altas dosis las concentraciones plasmáticas de calcio presentaron una elevación no significativa desde la semana basal hasta la semana 12 y la semana 24 y un descenso hasta la 48. Los niveles se redujeron de forma no significativa desde la semana 12 a la 24 y desde la 24 a la 48 (tabla 14).

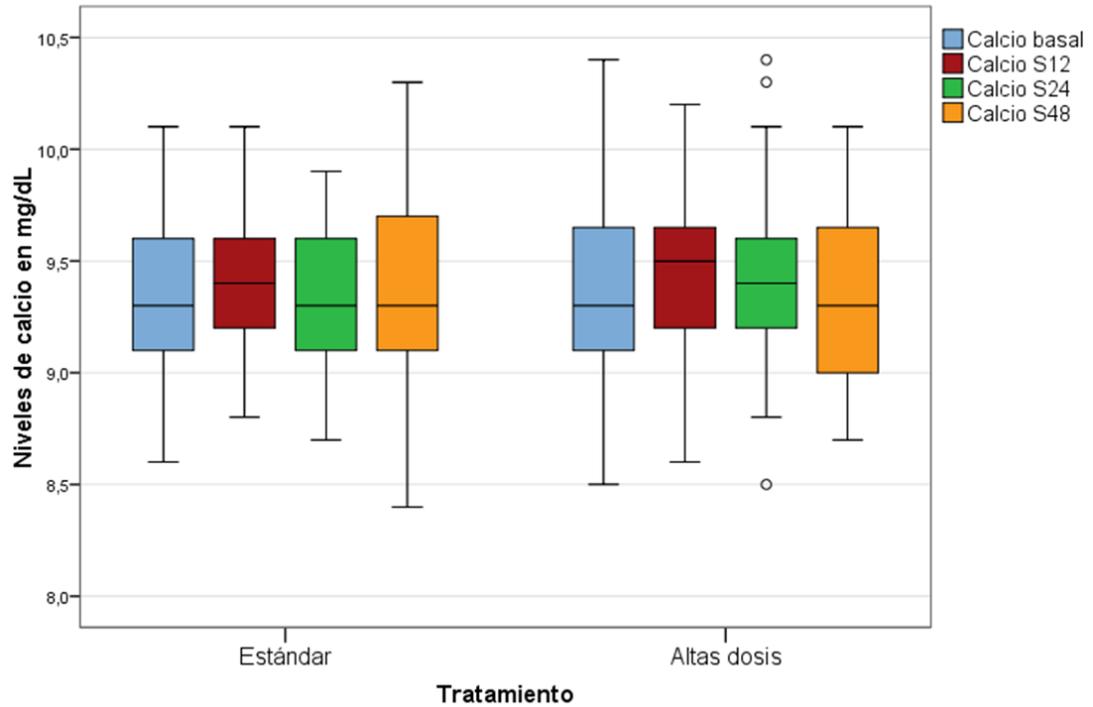
Tabla 14. Evolución de los niveles de **calcio** en el tratamiento de **dosis elevadas**.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC (mg/dL)	Límite superior IC (mg/dL)
Basal	Semana 12	0,07 mg/dL	1,000	-0,11	0,26
Basal	Semana 24	0,06 mg/dL	1,000	-0,12	0,24
Basal	Semana 48	-0,01 mg/dL	1,000	-0,20	0,18
Semana 12	Semana 24	-0,01 mg/dL	1,000	-0,20	0,18
Semana 24	Semana 48	-0,07 mg/dL	1,000	-0,26	0,11

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En el análisis de los cuatro momentos en los que se determinaron los niveles de calcio, se observó que las concentraciones plasmáticas fueron similares en los dos grupos de tratamiento tanto en la determinación basal ($p=0,686$), como a las 12 semanas de tratamiento ($p=0,715$), a las 24 semanas ($p=0,376$) y a las 48 semanas ($p=0,960$).

Figura 16. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de calcio (mg/dL) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo



El color de las cajas representa la semana de tratamiento: azul (visita basal), rojo (semana 12), verde (semana 24) y amarillo (semana 48). En el eje X se detalla la pauta estándar (grupo 1) de calcifediol 0,266 mg y la pauta de altas dosis (grupos 2 y 3) de calcifediol 3 mg.

8.6.2 VALORACIÓN DE LOS TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO

En el análisis de ANOVA mixto no se encontraron valores atípicos significativos. Se cumplió el supuesto de esfericidad evaluado por la prueba de Mauchly ($X^2 = 0,978$, $p=0,884$).

No existió una interacción significativa de los factores “grupo de tratamiento” y “tiempo” en los niveles plasmáticos de calcio, $F(6, 237) = 0,996$, $p=0,428$, parcial $\eta^2=0,025$.

Evolución de los niveles de calcio según el tratamiento recibido

En el análisis de ANOVA de una vía para medidas repetidas para evaluar los cambios en las concentraciones de calcio en el transcurso de las 48 semanas de tratamiento tras la administración de las diferentes pautas, los resultados que se obtuvieron en el tratamiento estándar se han reflejado en la tabla 13.

En el grupo 2 existió una elevación leve de los niveles de calcio desde la visita basal hasta la semana 12, la semana 24 y la semana 48. Hubo un descenso desde la semana 12 hasta la 24 y desde la 24 hasta la 48. En ningún caso los cambios fueron significativos (tabla 15).

Tabla 15. Evolución de los niveles de calcio en el grupo 2.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC (mg/dL)	Límite superior IC (mg/dL)
Basal	Semana 12	0,19 mg/dL	0,248	-0,06	0,43
Basal	Semana 24	0,16 mg/dL	0,415	-0,08	0,40
Basal	Semana 48	0,12 mg/dL	1,000	-0,13	0,36
Semana 12	Semana 24	-0,03 mg/dL	1,000	-0,28	0,23
Semana 24	Semana 48	-0,05 mg/dL	1,000	-0,28	0,20

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En el grupo 3 las concentraciones plasmáticas de calcio presentaron una disminución muy leve y no significativa desde la visita basal a la semana

12, a la semana 24 y a la 48. Los niveles aumentaron desde la semana 12 a la 24 y disminuyeron desde la 24 a la 48 (tabla 16).

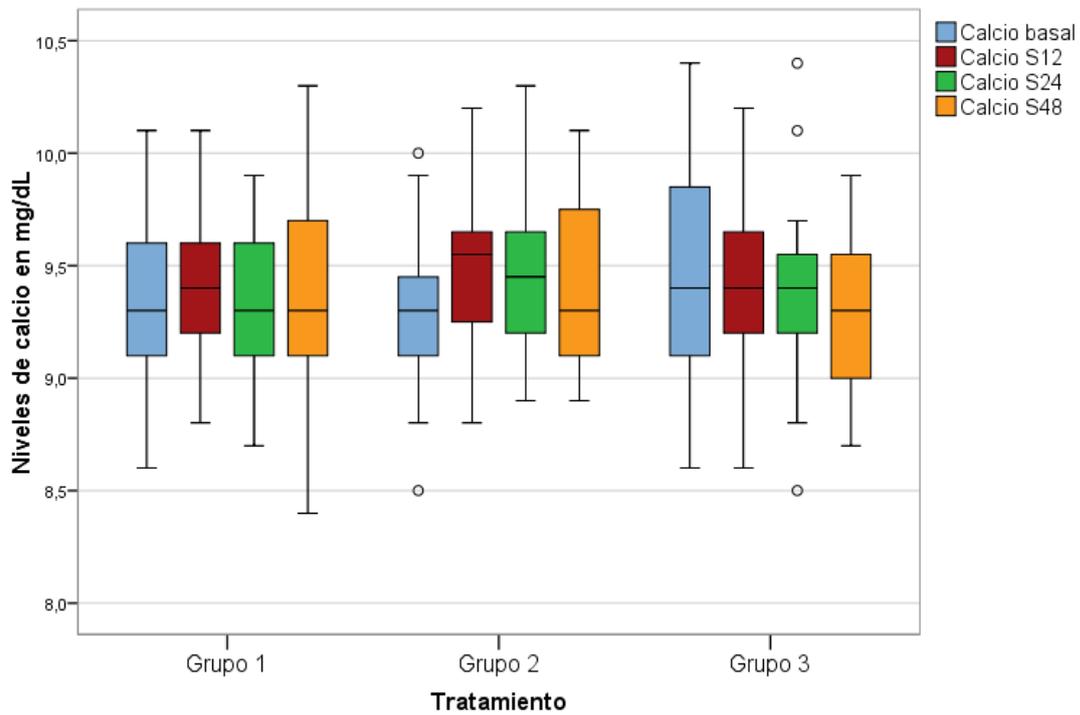
Tabla 16. Evolución de los niveles de calcio en el grupo 3.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	P	Límite inferior IC (mg/dL)	Límite superior IC (mg/dL)
Basal	Semana 12	-0,07 mg/dL	1,000	-0,35	0,21
Basal	Semana 24	-0,07 mg/dL	1,000	-0,34	0,21
Basal	Semana 48	-0,18 mg/dL	0,557	-0,47	0,11
Semana 12	Semana 24	0,01 mg/dL	1,000	-0,29	0,30
Semana 24	Semana 48	-0,11 mg/dL	1,000	-0,39	0,17

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

Tras analizar las 4 determinaciones de las concentraciones de calcio distribuidas por cada grupo de tratamiento, se observó que los niveles plasmáticos fueron similares en los 3 grupos de tratamiento en las 4 visitas realizadas, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

Figura 17. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de calcio (mg/dL) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo



El color de las cajas representa la semana de tratamiento: azul (visita basal), rojo (semana 12), verde (semana 24) y amarillo (semana 48). En el eje X se representan los tres grupos de tratamiento: grupo 1 (calcifediol 0,266 mg a la semana durante 12 semanas y posteriormente cada 2 semanas), grupo 2 (3 mg cada 12 semanas) y grupo 3 (3 mg cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas).

8.7 ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN DE LOS FACTORES TIEMPO Y TRATAMIENTO SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE FÓSFORO

8.7.1 PAUTA ESTÁNDAR VS DOSIS ELEVADAS DE CALCIFEDIOL

En el análisis de ANOVA mixto no se encontraron valores atípicos significativos. Al no cumplirse el supuesto de esfericidad evaluado por la prueba de Mauchly ($X^2 = 0,797$, $p=0,039$), fue necesario aplicar la corrección de Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,885$).

No se observó una interacción significativa de los factores “grupo de tratamiento” y “tiempo” en los niveles plasmáticos de fósforo, $F(3, 159) = 1,734$, $p=0,162$, parcial $\eta^2=0,032$.

Evolución de los niveles de fósforo según el tratamiento recibido

Se realizó un análisis de ANOVA de una vía para medidas repetidas para evaluar los cambios en las concentraciones de fósforo en el transcurso de las 48 semanas de tratamiento tras la administración de las diferentes pautas.

En el tratamiento estándar hubo un aumento no significativo de los niveles de fósforo desde la visita basal hasta la semana 12, hasta la 24 y hasta la 48. Se observó una disminución desde la visita 12 hasta la 24 y un aumento desde la 24 hasta la 48, sin ser significativo en ninguno de los casos (tabla 17).

Tabla 17. Evolución de los niveles de fósforo en el tratamiento estándar.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC (mg/dL)	Límite superior IC (mg/dL)
Basal	Semana 12	0,12 mg/dL	1,000	-0,22	0,47
Basal	Semana 24	0,04 mg/dL	1,000	-0,20	0,29
Basal	Semana 48	0,20 mg/dL	0,408	-0,10	0,50
Semana 12	Semana 24	-0,08 mg/dL	1,000	-0,34	0,18
Semana 24	Semana 48	0,16 mg/dL	0,731	-0,12	0,44

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En la pauta de altas dosis las concentraciones plasmáticas de fósforo presentaron una disminución no significativa desde la semana basal hasta la semana 12, la semana 24 y la semana 48. Hubo una reducción desde la semana 12 a la 24 y desde la 24 a la 48, tampoco significativas (tabla 18).

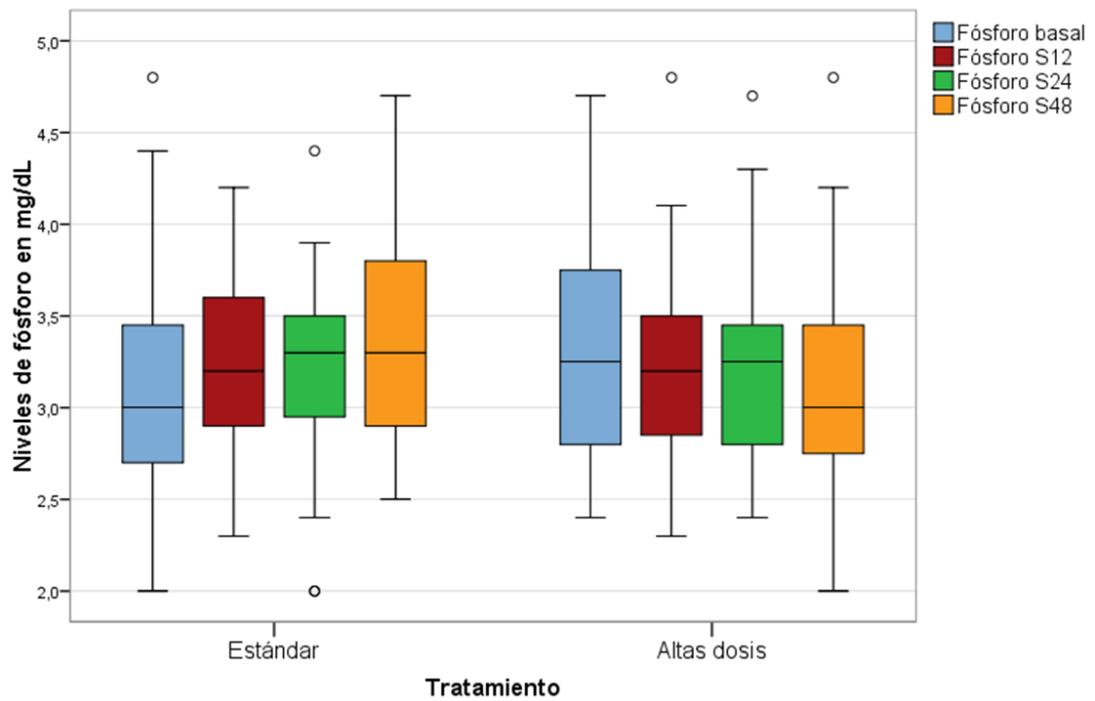
Tabla 18. Evolución de los niveles de **fósforo** en el tratamiento de **dosis elevadas**.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC (mg/dL)	Límite superior IC (mg/dL)
Basal	Semana 12	-0,05 mg/dL	1,000	-0,45	0,34
Basal	Semana 24	-0,10 mg/dL	1,000	-0,38	0,18
Basal	Semana 48	-0,16 mg/dL	1,000	-0,50	0,18
Semana 12	Semana 24	-0,05 mg/dL	1,000	-0,34	0,25
Semana 24	Semana 48	-0,06 mg/dL	1,000	-0,38	0,26

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En el análisis de los cuatro momentos en los que se determinaron los niveles de fósforo por cada grupo de tratamiento, se observó que las concentraciones plasmáticas fueron similares en los dos grupos de tratamiento tanto en la determinación basal ($p=0,382$), como a las 12 semanas de tratamiento ($p=0,895$), a las 24 semanas ($p=0,920$) y a las 48 semanas ($p=0,190$).

Figura 18. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de fósforo (mg/dL) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo



El color de las cajas representa la semana de tratamiento: azul (visita basal), rojo (semana 12), verde (semana 24) y amarillo (semana 48). En el eje X se detalla la pauta estándar (grupo 1) de calcifediol 0,266 mg y la pauta de altas dosis (grupos 2 y 3) de calcifediol 3 mg.

8.7.2 EVALUACIÓN DE LOS TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO

En el análisis de ANOVA mixto no se encontraron valores atípicos significativos. Al no cumplirse el supuesto de esfericidad evaluado por la prueba de Mauchly ($X^2 = 0,797$, $p=0,042$), fue necesario aplicar la corrección de Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,885$).

No existió una interacción significativa de los factores “grupo de tratamiento” y “tiempo” en los niveles plasmáticos de fósforo, $F(6, 156) = 0,969$, $p=0,448$, parcial $\eta^2=0,036$.

Evolución de los niveles de fósforo según el tratamiento recibido

En el análisis de ANOVA de una vía para medidas repetidas para evaluar los cambios en las concentraciones de fósforo en cada pauta de calcifediol, los resultados observados en el tratamiento estándar se describen en la tabla 17.

En el grupo 2 existió una disminución leve de los niveles de fósforo desde la visita basal hasta la semana 12, la semana 24 y la semana 48. Hubo un descenso desde la semana 12 hasta la 24 y desde la 24 hasta la 48. En ningún caso los cambios fueron significativos (tabla 19).

Tabla 19. Evolución de los niveles de fósforo en el grupo 2.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC (mg/dL)	Límite superior IC (mg/dL)
Basal	Semana 12	-0,44 mg/dL	1,000	-0,50	0,50
Basal	Semana 24	-0,04 mg/dL	1,000	-0,39	0,31
Basal	Semana 48	-0,15 mg/dL	1,000	-0,59	0,28
Semana 12	Semana 24	-0,04 mg/dL	1,000	-0,42	0,34
Semana 24	Semana 48	-0,11 mg/dL	1,000	-0,52	0,29

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En el grupo 3 las concentraciones plasmáticas de fósforo tuvieron una reducción no significativa desde la visita basal a la semana 12, a la semana 24 y a la 48. Los niveles disminuyeron desde la semana 12 a la 24 y aumentaron desde la 24 a la 48 (tabla 20).

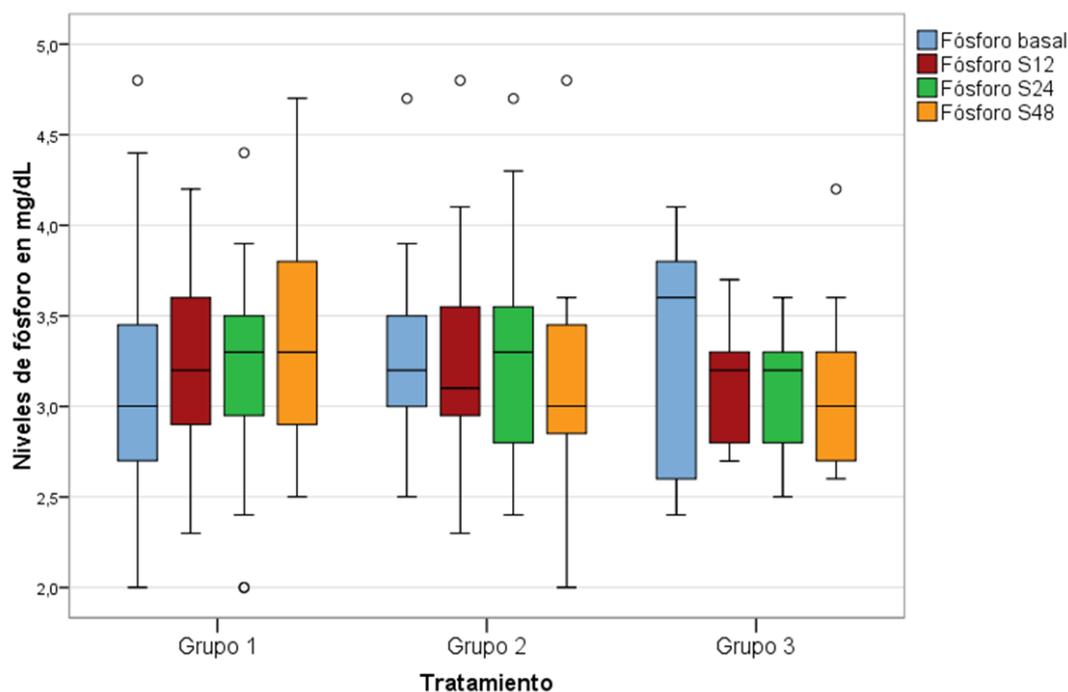
Tabla 20. Evolución de los niveles de fósforo en el grupo 3.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	P	Límite inferior IC (mg/dL)	Límite superior IC (mg/dL)
Basal	Semana 12	-0,14 mg/dL	1,000	-0,79	0,50
Basal	Semana 24	-0,20 mg/dL	1,000	-0,66	0,26
Basal	Semana 48	-0,17 mg/dL	1,000	-0,73	0,39
Semana 12	Semana 24	-0,06 mg/dL	1,000	-0,55	0,44
Semana 24	Semana 48	0,03 mg/dL	1,000	-0,49	0,56

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En el estudio de las 4 determinaciones de los niveles de fósforo distribuidas por cada grupo de tratamiento, se observó que los niveles plasmáticos de fósforo fueron similares en los 3 grupos de tratamiento en las 4 visitas realizadas, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

Figura 19. Diagrama de cajas que representa la magnitud de los niveles de fósforo (mg/dL) según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo



El color de las cajas representa la semana de tratamiento: azul (visita basal), rojo (semana 12), verde (semana 24) y amarillo (semana 48). En el eje X se representan los tres grupos de tratamiento: grupo 1 (calcifediol 0,266 mg a la semana durante 12 semanas y posteriormente cada 2 semanas), grupo 2 (3 mg cada 12 semanas) y grupo 3 (3 mg cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas).

8.8 EVOLUCIÓN DEL COCIENTE CD4/CD8 EN EL TIEMPO

En nuestro estudio se realizó un ANOVA de una vía para medidas repetidas para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en el cociente CD4/CD8 en el transcurso de 48 semanas tras la administración de calcifediol.

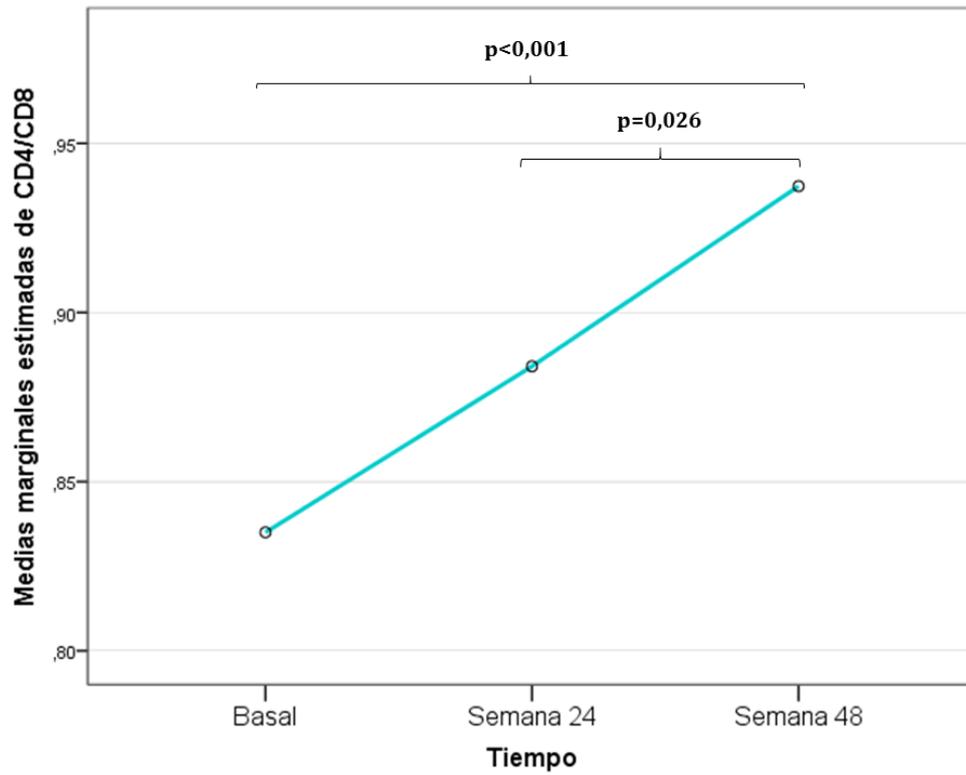
No se encontraron valores atípicos significativos y se cumplió el supuesto de esfericidad evaluado por la prueba de Mauchly ($X^2 = 0,973$, $p=0,312$).

La administración de calcifediol provocó cambios de forma significativa en el cociente CD4/CD8 a lo largo de las 48 semanas de tratamiento, $F(2,170)=11,99$, $p<0,001$, parcial $\eta^2=0,124$, observándose un aumento de la relación CD4/CD8 desde $0,84 \pm 0,45$ pretratamiento a $0,88 \pm 0,46$ a las 24 semanas y $0,94 \pm 0,46$ a las 48 semanas.

En los análisis post hoc con la corrección de Bonferroni se observó que el aumento del cociente CD4/CD8 fue estadísticamente significativo desde la visita basal hasta la semana 48 ($0,10$ (IC95%, $0,05$ a $0,16$), $p<0,001$) y desde la semana 24 a la 48 ($0,05$ (IC95%, $0,005$ a $0,10$), $p=0,026$).

En la figura 20 podemos observar la evolución del cociente CD4/CD8 a lo largo del periodo de seguimiento.

Figura 20. Representación gráfica de las medias marginales estimadas del cociente CD4/CD8 según el tiempo



8.9 ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN DE LOS FACTORES TIEMPO Y TRATAMIENTO SOBRE EL COCIENTE CD4/CD8

Para determinar si en los cambios del cociente CD4/CD8 a lo largo de las 48 semanas de seguimiento influyó el tipo de tratamiento utilizado, se llevó a cabo un análisis de ANOVA mixto, comparando los pacientes que recibieron la pauta estándar frente a los pacientes que recibieron la pauta de altas dosis.

No se encontraron valores atípicos significativos que pudiesen afectar a los resultados estadísticos. Se cumplió el supuesto de esfericidad evaluado por la prueba de Mauchly ($X^2 = 0,976$, $p=0,362$).

No se observó una interacción significativa de los factores “grupo de tratamiento” y “tiempo” sobre la *variable dependiente o de interés*, en este caso el “cociente CD4/CD8”, $F(2, 168) = 1,140$, $p=0,322$, $\text{parcial } \eta^2=0,013$.

Evolución del cociente CD4/CD8 según el tratamiento recibido

Para evaluar los cambios en el cociente CD4/CD8 en el tiempo según el tratamiento establecido (estándar o altas dosis), realizamos un análisis de ANOVA de una vía para medidas repetidas para cada pauta.

Encontramos que en el tratamiento estándar (0,266 mg) existió un incremento no significativo en la relación CD4/CD8 desde la visita basal hasta la semana 24 y un incremento desde la basal hasta la semana 48, en este caso significativo. El cociente aumentó también desde la semana 24 a la 48 de forma no significativa (tabla 21).

Tabla 21. Evolución del cociente CD4/CD8 en el tratamiento estándar.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC	Límite superior IC
Basal	Semana 24	0,029	0,820	-0,036	0,095
Basal	Semana 48	0,076	0,037	0,003	0,149
Semana 24	Semana 48	0,047	0,245	-0,018	0,111

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En la pauta de altas dosis (3 mg) la relación CD4/CD8 presentó un incremento significativo desde la visita basal hasta la semana 24 y hasta la semana 48. Se observó un aumento desde la 24 a la 48, en este caso no significativo (tabla 22).

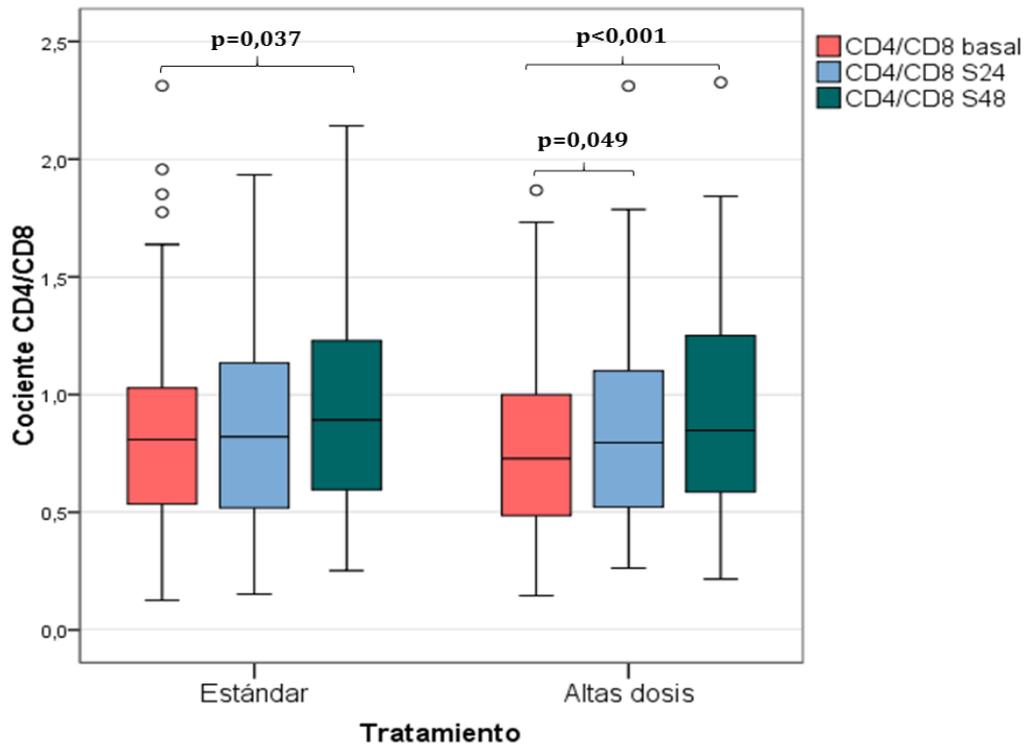
Tabla 22. Evolución del cociente CD4/CD8 en el tratamiento de dosis elevadas.

Tiempo 1	Tiempo 2	Diferencia de medias (T2-T1)	p	Límite inferior IC	Límite superior IC
Basal	Semana 24	0,075	0,049	-0,000	0,150
Basal	Semana 48	0,137	<0,001	0,054	0,221
Semana 24	Semana 48	0,062	0,134	-0,012	0,136

IC, intervalo de confianza. T1, tiempo 1. T2, tiempo 2.

En el análisis de los 3 momentos en los que se determinó la relación CD4/CD8 por cada grupo de tratamiento, se observó que el cociente fue similar en los dos grupos de tratamiento en la determinación basal ($p=0,481$), a las 24 semanas de tratamiento ($p=0,812$) y a las 48 semanas ($p=0,931$).

Figura 21. Diagrama de cajas que representa la magnitud del cociente CD4/CD8 según el tipo de tratamiento recibido y el tiempo



El color de las cajas representa la semana de tratamiento: rosa (visita basal), azul (semana 24) y verde (semana 48). En el eje X se detalla la pauta estándar (grupo 1) de calcifediol 0,266 mg y la pauta de altas dosis (grupos 2 y 3) de calcifediol 3 mg.

8.10 PREVALENCIA DE OSTEOPENIA Y FACTORES ASOCIADOS

8.10.1 OSTEOPENIA GLOBAL

Como hemos reflejado previamente, identificamos 124 pacientes con niveles de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml, a los cuales se les solicitó una densitometría ósea previa a la inclusión o exclusión en el estudio. De estos pacientes, 4 fueron excluidos por presentar osteoporosis en la misma y 8 individuos se excluyeron por otros motivos, detallados anteriormente en el proceso de selección. De los 112 pacientes incluidos finalmente en el estudio, obtuvimos los resultados de la densitometría ósea en 98 (87,5%) pacientes. En el 12,5 % restante no se realizó la prueba por dificultades técnicas.

En las densitometrías realizadas, se observó que 41 (41,8%) pacientes presentaban osteopenia (T-Score entre -1,0 DS y -2,5 DS), independientemente de que la afectación fuese de cadera o columna.

Las variables que presentaron una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la presencia de osteopenia fueron la nacionalidad, los niveles de linfocitos TCD8 totales, el peso, la cintura y el IMC (tabla 23).

Destacamos que la proporción de españoles con osteopenia fue superior a la proporción de españoles sin osteopenia (87,8% vs 66,1%; $p = 0,014$). Además, entre la población con presencia de osteopenia, se identificó un IMC más bajo ($25,29 \pm 4,46$ Kg/m² vs $27,44 \pm 4,29$ Kg/m²; $p = 0,023$) y niveles superiores de linfocitos TCD8 totales ($1124,74 \pm 589,01$ células/ μ L vs $915,53 \pm 312,10$ células/ μ L; $p = 0,030$).

El resto de variables incluidas en el análisis univariante, no presentaron significación estadística.

Tabla 23. Prevalencia de **osteopenia global** en la población de estudio y factores asociados.

	Sin osteopenia (n = 57)	Presencia de osteopenia (n = 41)	p
Edad (años) — M (DE)	50,53 (10,66)	53,68 (9,71)	0,137
Sexo — n (%)			0,697
Hombre	41 (71,9)	28 (68,3)	
Mujer	16 (28,1)	13 (31,7)	
Antecedentes médicos — n (%)			
Diabetes mellitus	1 (1,8)	4 (9,8)	0,190
Hipertensión arterial	6 (10,5)	9 (22,0)	0,206
Dislipemia	20 (36,4)	12 (32,4)	0,869
Lipodistrofia	10 (17,5)	3 (7,3)	0,242
Lipoatrofia	6 (10,5)	4 (9,8)	1,000
Cardiopatía isquémica	1 (1,8)	2 (4,9)	0,771
Enfermedad vascular cerebral	1 (1,8)	0 (0,0)	1,000
Coinfección con VHC — n (%)	10 (17,5)	11 (26,8)	0,392
Antecedente de tuberculosis — n (%)	3 (5,3)	3 (7,3)	1,000
Hábitos tóxicos — n (%)			
Tabaquismo activo	30 (52,6)	20 (48,8)	0,864
Exfumador	2 (3,5)	7 (17,1)	0,052
Consumo de alcohol	13 (22,8)	8 (19,5)	0,887
Consumo de drogas	5 (9,3)	4 (9,8)	1,000
Nivel de actividad física — n (%)			0,240
Sedentario	11 (19,3)	11 (26,8)	
Actividad leve	29 (50,9)	17 (41,5)	
Actividad moderada	12 (21,1)	5 (12,2)	
Actividad importante	5 (8,8)	8 (19,5)	
Procedencia — n (%)			0,014
España	37 (66,1)	36 (87,8)	
Resto de países	19 (33,9)	5 (12,2)	
Tratamiento crónico — n (%)			
Antidiabético oral	0 (0,0)	3 (7,3)	0,139
Antihipertensivo	5 (8,8)	8 (19,5)	0,213
Estatina	16 (28,6)	6 (14,6)	0,169
Ácido acetilsalicílico	1 (1,8)	4 (9,8)	0,190
Parámetros relacionados con el VIH — M (DE)			
Nadir CD4 (células/ μ L)	354,85 (210,09)	307,71 (278,22)	0,410
CD4 (células/ μ L)	758,51 (299,08)	811,00 (528,92)	0,547
CD8 (células/ μ L)	915,53 (312,10)	1124,74 (589,01)	0,030
Cociente CD4/CD8	0,90 (0,42)	0,80 (0,51)	0,274
Tipos de TAR — n (%)			
ITIAN	51 (89,5)	30 (73,2)	0,067
ITINN	24 (42,1)	17 (41,5)	1,000
IP	15 (26,3)	12 (29,3)	0,925
INI	24 (42,1)	16 (39,0)	0,922
ICCR5	3 (5,3)	6 (14,6)	0,219

Evaluación del cambio de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D tras iniciar tratamiento con calcifediol en pacientes VIH

	Sin osteopenia (n = 57)	Presencia de osteopenia (n = 41)	p
Variables antropométricas — M (DE)			
Peso (kg)	78,07 (12,43)	69,60 (14,74)	0,003
Talla (cm)	168,97 (10,97)	166,27 (10,23)	0,238
Cintura (cm)	93,49 (10,23)	88,55 (12,56)	0,035
IMC (Kg/m ²)	27,44 (4,29)	25,29 (4,46)	0,023
* <i>Sobrepeso (IMC ≥ 25) n (%)</i>	33 (66)	19 (48,7)	0,101
Presión arterial — M (DE)			
PAS (mmHg)	126,55 (18,99)	124,41 (20,44)	0,597
PAD (mmHg)	82,18 (10,93)	79,95 (11,30)	0,331
Frecuencia cardiaca (lpm) — M (DE)	75,41 (14,16)	78,10 (15,20)	0,373
Variables analíticas generales M (DE)			
Glucemia en ayunas (mg/dL)	97,54 (14,18)	96,51 (21,10)	0,778
Bilirrubina total (mg/dL)	0,42 (0,21)	0,55 (0,45)	0,057
GOT (UI/L)	23,50 (10,19)	30,41 (23,49)	0,053
GPT (UI/L)	25,11 (16,80)	39,85 (64,69)	0,106
Colesterol total (mg/dL)	191,68 (44,27)	184,32 (48,15)	0,447
Colesterol LDL (mg/dL)	111,04 (38,86)	100,54 (36,17)	0,197
Colesterol HDL (mg/dL)	49,32 (13,13)	55,00 (21,74)	0,118
Triglicéridos (mg/dL)	167,95 (122,58)	152,79 (112,05)	0,544
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,46 (0,71)	0,69 (0,89)	0,242
Calcio (mg/dL)	9,30 (0,39)	9,44 (0,36)	0,084
Fósforo (mg/dL)	3,13 (0,57)	3,38 (0,59)	0,127
Creatinina (mg/dL)	0,82 (0,16)	0,79 (0,15)	0,335
TFG (ml/min/1,73 m ²)	98,17 (15,23)	97,51 (11,38)	0,839
25 (OH) D al inicio (ng/ml)	13,83 (4,08)	13,53 (4,50)	0,727
PTH (pg/ml)	61,17 (48,10)	51,90 (22,33)	0,384
Hemoglobina (g/dL)	14,31 (1,50)	14,05 (1,56)	0,417
Plaquetas (células/ μ L)	216000,00 (59345,83)	237891,89 (75937,40)	0,123
Leucocitos (células/ μ L)	6620,18 (1739,53)	6998,92 (2624,44)	0,404

VHC, virus de la hepatitis C. TAR, tratamiento antirretroviral. ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido. ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP, inhibidores de la proteasa. INI, inhibidores de la integrasa. ICCR5, inhibidores del CCR5. IMC, índice de masa corporal. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. GOT, glutamato-oxalacetato transaminasa. GPT, glutámico-pirúvica transaminasa. TFG, tasa de filtración glomerular. PTH, hormona paratiroidea.

8.10.2 OSTEOPENIA DE CADERA

Del total de densitometrías realizadas, se observó que 25 (25,77%) pacientes presentaban osteopenia de cadera.

Entre las variables analizadas, identificamos una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la nacionalidad, los niveles de linfocitos TCD8 totales y las concentraciones de bilirrubina total, GOT, GPT y colesterol-HDL (tabla 24).

De nuevo se observó que la proporción de españoles con osteopenia (en este caso de cadera) fue muy superior a la proporción de españoles con un T-Score normal de cadera (96% vs 67,6%; $p = 0,005$). Los niveles de linfocitos TCD8 fueron más elevados en la población de pacientes con osteopenia de cadera con respecto a la población sana ($1213,67 \pm 664,55$ células/ μL vs $932,58 \pm 339,93$ células/ μL ; $p = 0,010$).

Observamos también, en el resto de variables analíticas que presentaron una asociación significativa, que la media de todas ellas fue superior en la población con osteopenia de cadera: bilirrubina total ($0,59 \pm 0,53$ mg/dL vs $0,43 \pm 0,23$ mg/dL; $p = 0,042$), GOT ($35,04 \pm 27,59$ UI/L vs $23,47 \pm 10,64$ UI/L; $p = 0,004$), GPT ($48,62 \pm 80,05$ UI/L vs $25,31 \pm 18,00$ UI/L; $p = 0,024$) y colesterol-HDL ($59,78 \pm 21,90$ mg/dL vs $48,81 \pm 14,74$ mg/dL; $p = 0,008$).

Tabla 24. Prevalencia de **osteopenia de cadera** en la población de estudio y factores asociados.

Variable	Sin osteopenia (n = 72)	Osteopenia de cadera (n = 25)	p
Edad (años) — M (DE)	51,21 (11,04)	53,48 (8,17)	0,349
Sexo — n (%)			0,455
Hombre	49 (68,1)	19 (76,0)	
Mujer	23 (31,9)	6 (24)	
Antecedentes médicos — n (%)			
Diabetes mellitus	3 (4,2)	2 (8,0)	0,824
Hipertensión arterial	7 (9,7)	7 (28,0)	0,056
Dislipemia	23 (34,3)	8 (33,3)	1,000
Lipodistrofia	11 (15,3)	2 (8,0)	0,562
Lipoatrofia	9 (12,5)	1 (4,0)	0,411
Cardiopatía isquémica	3 (4,2)	0 (0,0)	0,714
Enfermedad vascular cerebral	1 (1,4)	0 (0,0)	1,000
Coinfección con VHC — n (%)	14 (19,4)	7 (28,0)	0,540
Antecedente de tuberculosis — n (%)	3 (4,2)	3 (12,0)	0,358
Hábitos tóxicos — n (%)			
Tabaquismo activo	36 (50,0)	14 (56,0)	0,776
Exfumador	7 (9,7)	2 (8,0)	1,000
Consumo de alcohol	14 (19,4)	7 (28,0)	0,540
Consumo de drogas	6 (8,7)	3 (12,0)	0,933
Nivel de actividad física — n (%)			0,906
Sedentario	15 (20,8)	7 (28,0)	
Actividad leve	35 (48,6)	11 (44,0)	
Actividad moderada	12 (16,7)	4 (16,0)	
Actividad importante	10 (13,9)	3 (12,0)	
Procedencia — n (%)			0,005
España	48 (67,6)	24 (96)	
Resto de países	23 (32,4)	1 (4)	
Tratamiento crónico — n (%)			
Antidiabético oral	1 (1,4)	2 (8,0)	0,330
Antihipertensivo	6 (8,3)	6 (24,0)	0,090
Estatina	18 (25,4)	3 (12,0)	0,268
Ácido acetilsalicílico	4 (5,6)	1 (4,0)	1,000
Parámetros relacionados con el VIH — M (DE)			
Nadir CD4 (células/ μ L)	346,14 (240,07)	300,55 (258,17)	0,469
CD4 (células/ μ L)	748,13 (331,98)	876,58 (581,05)	0,192
CD8 (células/ μ L)	932,58 (339,93)	1213,67 (664,55)	0,010
Cociente CD4/CD8	0,87 (0,43)	0,81 (0,54)	0,575
Tipos de TAR — n (%)			
ITIAN	61 (84,7)	19 (76,0)	0,495
ITINN	29 (40,3)	11 (44,0)	0,928
IP	20 (27,8)	7 (28,0)	1,000
INI	32 (44,4)	8 (32,0)	0,394

Evaluación del cambio de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D tras iniciar tratamiento con calcifediol en pacientes VIH

Variable	Sin osteopenia (n = 72)	Osteopenia de cadera (n = 25)	p
ICCR5	5 (6,9)	4 (16,0)	0,345
Variables antropométricas — M (DE)			
Peso (kg)	75,34 (13,02)	71,80 (16,77)	0,283
Talla (cm)	167,47 (10,93)	168,38 (10,35)	0,727
Cintura (cm)	91,83 (10,68)	90,04 (13,83)	0,506
IMC (Kg/m ²)	26,89 (4,44)	25,46 (4,56)	0,185
* <i>Sobrepeso (IMC ≥ 25) n (%)</i>	40 (62,5)	11 (45,8)	0,158
Presión arterial — M (DE)			
PAS (mmHg)	125,06 (18,28)	126,20 (22,74)	0,802
PAD (mmHg)	81,00 (10,90)	80,80 (10,60)	0,937
Frecuencia cardiaca (lpm) — M (DE)			
Variables analíticas generales M (DE)			
Glucemia en ayunas (mg/dL)	97,03 (14,79)	97,75 (23,60)	0,861
Bilirrubina total (mg/dL)	0,43 (0,23)	0,59 (0,53)	0,042
GOT (UI/L)	23,47 (10,64)	35,04 (27,59)	0,004
GPT (UI/L)	25,31 (18,00)	48,62 (80,05)	0,024
Colesterol total (mg/dL)	188,96 (46,87)	185,35 (42,33)	0,744
Colesterol LDL (mg/dL)	110,40 (38,84)	93,50 (32,12)	0,068
Colesterol HDL (mg/dL)	48,81 (14,74)	59,78 (21,90)	0,008
Triglicéridos (mg/dL)	157,64 (114,00)	173,83 (133,93)	0,573
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,56 (0,84)	0,44 (0,54)	0,602
Calcio (mg/dL)	9,33 (0,38)	9,41 (0,40)	0,388
Fósforo (mg/dL)	3,19 (0,57)	3,36 (0,63)	0,403
Creatinina (mg/dL)	0,82 (0,16)	0,80 (0,13)	0,749
TFG (ml/min/1,73 m ²)	98,02 (14,86)	97,26 (10,38)	0,837
25 (OH) D al inicio (ng/ml)	13,93 (4,20)	13,20 (4,42)	0,466
PTH (pg/ml)	58,59 (43,93)	57,87 (27,58)	0,959
Hemoglobina (g/dL)	14,12 (1,56)	14,42 (1,42)	0,428
Plaquetas (células/ μ L)	226514,29 (66457,73)	219272,73 (71149,19)	0,662
Leucocitos (células/ μ L)	6652,57 (1939,07)	7244,09 (2652,00)	0,258

VHC, virus de la hepatitis C. TAR, tratamiento antirretroviral. ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido. ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP, inhibidores de la proteasa. INI, inhibidores de la integrasa. ICCR5, inhibidores del CCR5. IMC, índice de masa corporal. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. GOT, glutamato-oxalacetato transaminasa. GPT, glutámico-pirúvica transaminasa. TFG, tasa de filtración glomerular. PTH, hormona paratiroidea.

8.10.3 OSTEOPENIA DE COLUMNA

El porcentaje de individuos que presentó osteopenia en la columna, a nivel de L2-L4, fue 32,65% (32 pacientes).

En esta subpoblación de pacientes, respecto a las variables demográficas, antropométricas, antecedentes médicos y hábitos tóxicos, encontramos una asociación estadísticamente significativa de la osteopenia de columna con la condición de exfumador (21,9% vs 3%; $p=0,008$), la nacionalidad española (87,5% vs 69,2%; $p=0,049$), el peso ($67,57 \pm 12,84$ Kg vs $77,89 \pm 13,40$ Kg; $p<0,001$), la cintura ($87,92 \pm 10,95$ cm vs $93,12 \pm 11,42$ cm; $p=0,035$) y el IMC ($24,73 \pm 3,97$ Kg/m² vs $27,40 \pm 4,47$ Kg/m²; $p=0,007$).

En relación a las variables analíticas, aquellas que se asociaron de forma significativa con la osteopenia de columna fueron los niveles de bilirrubina total ($0,58 \pm 0,49$ mg/dL vs $0,42 \pm 0,23$ mg/dL; $p=0,028$) y los niveles de PCR ($0,86 \pm 0,97$ mg/dL vs $0,43 \pm 0,67$ mg/dL; $p=0,042$).

El resto de variables incluidas en el análisis univariante, no presentaron significación estadística (tabla 25).

Tabla 25. Prevalencia de **osteopenia de columna** en la población de estudio y factores asociados.

Variable	Sin osteopenia (n = 66)	Osteopenia de columna (n = 32)	p
Edad (años) — M (DE)	51,05 (10,59)	53,50 (9,76)	0,273
Sexo — n (%)			0,802
Hombre	47 (71,2)	22 (68,8)	
Mujer	19 (28,8)	10 (31,3)	
Antecedentes médicos — n (%)			
Diabetes mellitus	1 (1,5)	4 (12,5)	0,068
Hipertensión arterial	8 (12,1)	7 (21,9)	0,338
Dislipemia	22 (34,9)	10 (34,5)	1,000
Lipodistrofia	12 (18,2)	1 (3,1)	0,081
Lipoatrofia	6 (9,1)	4 (12,5)	0,867
Cardiopatía isquémica	1 (1,5)	2 (6,2)	0,515
Enfermedad vascular cerebral	1 (1,5)	0 (0,0)	1,000
Coinfección con VHC — n (%)	12 (18,2)	9 (28,1)	0,388
Antecedente de tuberculosis — n (%)	3 (4,5)	3 (9,4)	0,627
Hábitos tóxicos — n (%)			
Tabaquismo activo	36 (54,5)	14 (43,8)	0,431
Exfumador	2 (3,0)	7 (21,9)	0,008
Consumo de alcohol	15 (22,7)	6 (18,8)	0,851
Consumo de drogas	7 (11,1)	2 (6,2)	0,694
Nivel de actividad física — n (%)			0,398
Sedentario	14 (21,2)	8 (25,0)	
Actividad leve	31 (47,0)	15 (46,9)	
Actividad moderada	14 (21,2)	3 (9,4)	
Actividad importante	7 (10,6)	6 (18,8)	
Procedencia — n (%)			0,049
España	45 (69,2)	28 (87,5)	
Resto de países	20 (30,8)	4 (12,5)	
Tratamiento crónico — n (%)			
Antidiabético oral	0 (0,0)	3 (9,4)	0,057
Antihipertensivo	7 (10,6)	6 (18,8)	0,425
Estatina	16 (24,6)	6 (18,8)	0,696
Ácido acetilsalicílico	1 (1,5)	4 (12,5)	0,068
Parámetros relacionados con el VIH — M (DE)			
Nadir CD4 (células/ μ L)	337,11 (211,35)	326,37 (294,82)	0,856
CD4 (células/ μ L)	809,55 (405,54)	721,27 (421,57)	0,336
CD8 (células/ μ L)	958,26 (358,07)	1099,20 (616,14)	0,169
Cociente CD4/CD8	0,90 (0,42)	0,76 (0,52)	0,150
Tipos de TAR — n (%)			
ITIAN	58 (87,9)	23 (71,9)	0,093
ITINN	28 (42,4)	13 (40,6)	1,000
IP	17 (25,8)	10 (31,2)	0,742
INI	27 (40,9)	13 (40,6)	1,000

Evaluación del cambio de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D tras iniciar tratamiento con calcifediol en pacientes VIH

Variable	Sin osteopenia (n = 66)	Osteopenia de columna (n = 32)	p
ICCR5	5 (7,6)	4 (12,5)	0,675
Variables antropométricas — M (DE)			
Peso (kg)	77,89 (13,40)	67,57 (12,84)	<0,001
Talla (cm)	168,75 (10,36)	165,90 (11,22)	0,236
Cintura (cm)	93,12 (11,42)	87,92 (10,95)	0,035
IMC (Kg/m ²)	27,40 (4,47)	24,73 (3,97)	0,007
* <i>Sobrepeso (IMC ≥ 25) n (%)</i>	39 (66,1)	13 (43,3)	0,039
Presión arterial — M (DE)			
PAS (mmHg)	126,32 (20,57)	124,28 (17,48)	0,631
PAD (mmHg)	81,49 (10,91)	80,72 (11,59)	0,748
Frecuencia cardiaca (lpm) — M (DE)	75,03 (13,69)	79,62 (16,05)	0,146
Variables analíticas generales M (DE)			
Glucemia en ayunas (mg/dL)	97,05 (13,40)	97,27 (23,85)	0,954
Bilirrubina total (mg/dL)	0,42 (0,23)	0,58 (0,49)	0,028
GOT (UI/L)	25,95 (18,37)	27,17 (14,57)	0,751
GPT (UI/L)	32,25 (51,27)	28,80 (19,54)	0,723
Colesterol total (mg/dL)	192,03 (43,38)	181,24 (50,72)	0,294
Colesterol LDL (mg/dL)	109,48 (37,93)	100,97 (37,96)	0,321
Colesterol HDL (mg/dL)	50,38 (12,92)	54,38 (24,43)	0,302
Triglicéridos (mg/dL)	172,82 (131,48)	137,17 (76,59)	0,178
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,43 (0,67)	0,86 (0,97)	0,042
Calcio (mg/dL)	9,31 (0,37)	9,45 (0,39)	0,139
Fósforo (mg/dL)	3,14 (0,55)	3,45 (0,64)	0,071
Creatinina (mg/dL)	0,82 (0,16)	0,80 (0,15)	0,663
TFG (ml/min/1,73 m ²)	98,54 (14,81)	96,40 (10,95)	0,536
25 (OH) D al inicio (ng/ml)	13,65 (4,13)	13,81 (4,52)	0,861
PTH (pg/ml)	61,63 (46,74)	48,04 (16,66)	0,234
Hemoglobina (g/dL)	14,36 (1,44)	13,86 (1,66)	0,144
Plaquetas (células/μL)	216718,75 (60477,33)	242344,83 (77563,00)	0,087
Leucocitos (células/μL)	6763,12 (1917,74)	6787,93 (2576,49)	0,959

VHC, virus de la hepatitis C. TAR, tratamiento antirretroviral. ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido. ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP, inhibidores de la proteasa. INI, inhibidores de la integrasa. ICCR5, inhibidores del CCR5. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. GOT, glutamato-oxalacetato transaminasa. GPT, glutámico-pirúvica transaminasa. TFG, tasa de filtración glomerular. PTH, hormona paratiroidea. IMC, índice de masa corporal.

8.11 MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE DE PREDICCIÓN DEL RIESGO DE OSTEOPENIA GLOBAL

En el modelo multivariable de regresión logística binaria para predecir factores de riesgo independientes de osteopenia se incluyeron variables estadísticamente significativas en el análisis univariante (la nacionalidad, el IMC y los niveles de linfocitos TCD8 totales) y otras consideradas clínicamente relevantes (la edad, subdivida en ≥ 50 años y < 50 años, y el sexo). El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo $X^2 = 20,92$; $p < 0,001$. El modelo explica el 29,5% (R^2 de Nagelkerke) de la varianza en la osteopenia global y clasifica correctamente el 69% de los casos. La sensibilidad del modelo fue 59,5%, la especificidad 76,6%, el valor predictivo positivo 59,4% y el valor predictivo negativo 76,5%.

De las variables incluidas en el modelo de regresión logística, las siguientes fueron las que se asociaron de manera independiente a la osteopenia global: la edad menor de 50 años y un mayor IMC como factores protectores y los niveles de linfocitos TCD8 totales como factor de riesgo (tabla 26).

Tabla 26. Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de osteopenia.

Variable	Error estándar	OR	IC 95%	p
Edad (< 50 años)	0,587	0,160	(0,051-0,505)	0,002
Índice de masa corporal	0,058	0,883	(0,788-0,991)	0,034
Linfocitos TCD8 totales	0,001	1,002	(1,000-1,003)	0,018

OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza.

Se analizaron otras variables clínicamente relevantes para la osteopenia, como fueron el tratamiento con IP, Tenofovir o Efavirenz, que se agruparon en distintos modelos de regresión logística binaria, sin identificarse en ninguno de ellos una asociación significativa con la presencia de osteopenia.

8.12 MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE DE PREDICCIÓN DEL RIESGO DE OSTEOPENIA DE CADERA

En el modelo multivariable de regresión logística binaria para predecir factores de riesgo independientes de osteopenia de cadera se incluyeron variables estadísticamente significativas en el análisis univariante (la nacionalidad y los niveles de linfocitos TCD8 totales) y otras consideradas clínicamente relevantes (la edad, subdivida en ≥ 50 años y < 50 años, y el sexo). El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo $X^2 = 14,87$; $p=0,001$. El modelo explica el 22,2% (R^2 de Nagelkerke) de la varianza en la osteopenia de cadera y clasifica correctamente el 73,3% de los casos. La sensibilidad del modelo fue 8,3%, la especificidad 97%, el valor predictivo positivo 8,33% y el valor predictivo negativo 96,9%.

De las variables incluidas en el modelo de regresión logística, sólo se asoció de manera independiente a la osteopenia de cadera la nacionalidad española como factor de riesgo (tabla 27).

Tabla 27. Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de osteopenia de cadera.

Variable	Error estándar	OR	IC 95%	p
Nacionalidad española	1,071	10,797	(1,32-88,17)	0,026

OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza.

Se realizaron distintos modelos de regresión logística binaria analizando el tipo de TAR (IP, Tenofovir y Efavirenz), sin observarse en nuestro estudio una asociación significativa con la osteopenia de cadera.

8.13 MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE DE PREDICCIÓN DEL RIESGO DE OSTEOPENIA DE COLUMNA

Para predecir factores de riesgo independientes de osteopenia de columna se incluyeron en el modelo multivariable de regresión logística binaria la nacionalidad y el IMC, como variables estadísticamente significativas en el análisis univariante, así como la edad (subdividida en ≥ 50 años y < 50 años) y el sexo, como factores clínicamente relevantes. El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo $X^2 = 13,35$; $p=0,001$. El modelo explica el 19,5% (R^2 de Nagelkerke) de la varianza en la osteopenia de columna y clasifica correctamente el 69,3% de los casos. La sensibilidad del modelo fue 36,7%, la especificidad 86,2%, el valor predictivo positivo 36,6% y el valor predictivo negativo 86,2%.

De las variables incluidas en el modelo de regresión logística, se asociaron de manera independiente a la osteopenia de columna tener menos de 50 años y el IMC, ambos como factores protectores (tabla 28).

Tabla 28. Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de osteopenia de columna.

Variable	Error estándar	OR	IC 95%	p
Edad (< 50 años)	-1,275	0,280	(0,095-0,819)	0,020
Índice de masa corporal	-0,155	0,856	(0,762-0,962)	0,009

OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza.

De nuevo se realizaron distintos modelos de regresión logística binaria analizando el tipo de TAR, como factores clínicamente relevantes en la literatura, sin observarse una asociación significativa con la osteopenia de columna.

8.14 VALORACIÓN DEL CAMBIO DE LA DMO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON CALCIFEDIOL

8.14.1 POBLACIÓN GENERAL

Con el fin de progresar en los resultados al finalizar nuestro estudio, se solicitó una densitometría ósea de control tras cumplir el tratamiento con calcifediol durante 48 semanas, con el objetivo de comprobar si los niveles de DMO fueron distintos antes y después del mismo. De los pacientes incluidos en el estudio, 44 disponían de una densitometría al inicio y al final del tratamiento.

Con respecto a la DMO de cadera se observó que, tras la administración de calcifediol durante 48 semanas, hubo un aumento de los niveles ($0,905 \pm 0,186$ g/cm² vs $0,906 \pm 0,177$ g/cm²) y esta diferencia no fue estadísticamente significativa, 0,001 (95% IC, -0,024 a 0,026), $t(43) = -0,078$, $p = 0,939$.

En relación a la DMO de columna tras finalizar el tratamiento, se observó una elevación de los niveles ($1,046 \pm 0,182$ g/cm² vs $1,055 \pm 0,190$ g/cm²) que tampoco fue estadísticamente significativa 0,008 (95% IC, -0,007 a 0,024), $t(44) = -1,041$, $p = 0,303$.

8.14.2 EVALUACIÓN EN LA PAUTA ESTÁNDAR Y LA PAUTA DE DOSIS ELEVADAS DE CALCIFEDIOL

De los 44 pacientes que disponían de la medición de DMO antes y después del inicio del tratamiento, 25 llevaban tratamiento estándar y 19 altas dosis.

Analizamos la evolución de los niveles de DMO antes y después del tratamiento con cada una de estas pautas. Para realizar estos cálculos se obtuvo una nueva variable restando la variable final de DMO (a las 48

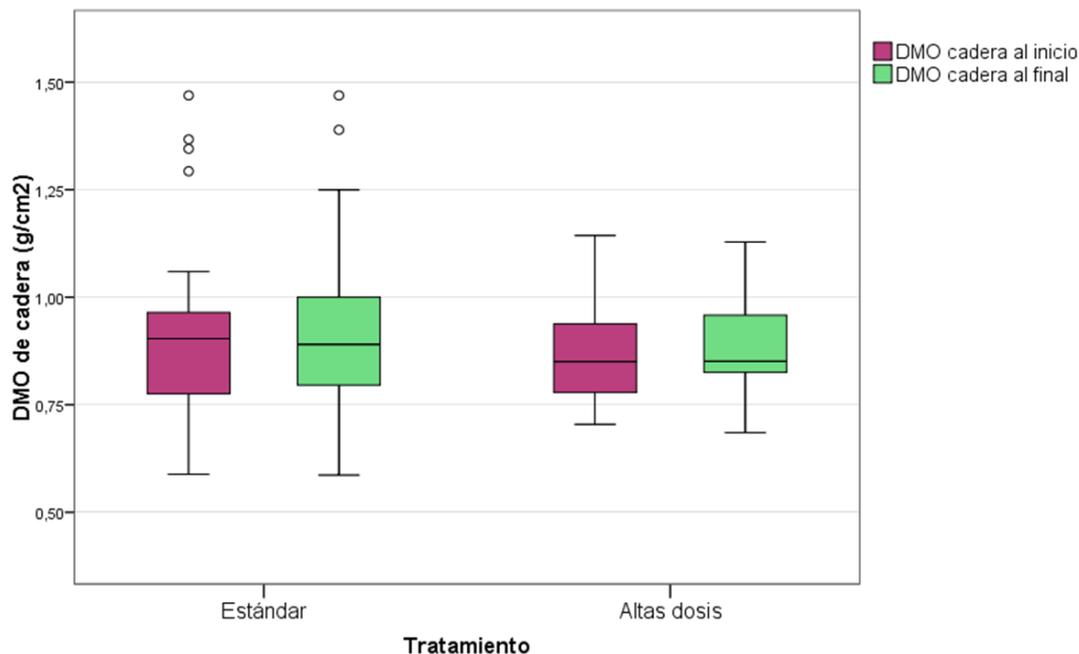
semanas) a la basal. Posteriormente se realizó una prueba de T student para datos independientes.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la diferencia de las DMO basal y a las 48 semanas entre los tratamientos estándar y altas dosis a nivel de la cadera ($-0,0068 \pm 0,087 \text{ g/cm}^2$ vs $0,011 \pm 0,074 \text{ g/cm}^2$; $p=0,479$) y en la columna ($0,0123 \pm 0,046 \text{ g/cm}^2$ vs $0,031 \pm 0,061 \text{ g/cm}^2$; $p=0,572$).

Los pacientes con tratamiento estándar pasaron de una DMO de $0,937 \pm 0,222 \text{ g/cm}^2$ a $0,938 \pm 0,208 \text{ g/cm}^2$; $p=0,702$ a nivel de la cadera y de $1,055 \pm 0,197 \text{ g/cm}^2$ a $1,067 \pm 0,212 \text{ g/cm}^2$; $p=0,196$ a nivel de columna.

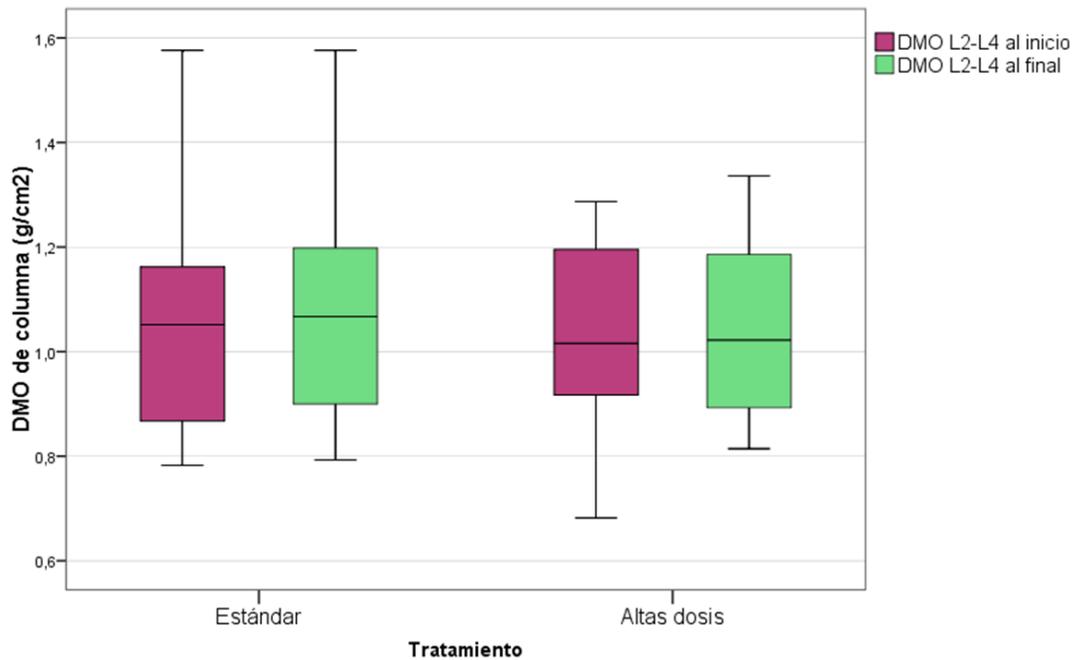
Los pacientes con tratamiento de altas dosis pasaron de una DMO de $0,863 \pm 0,116 \text{ g/cm}^2$ a $0,874 \pm 0,125 \text{ g/cm}^2$; $p=0,525$ a nivel de la cadera y de $1,036 \pm 0,166 \text{ g/cm}^2$ a $1,039 \pm 0,162 \text{ g/cm}^2$; $p=0,821$ a nivel de columna.

Figura 22. Diagrama de cajas que representa el cambio en los niveles de DMO de cadera (g/cm^2) según el tratamiento recibido



El color de las cajas representa el momento en el que se determina la DMO de cadera: violeta (DMO al inicio del estudio) y verde (DMO tras 48 semanas de tratamiento). En el eje X se detalla la pauta estándar (grupo 1) de calcifediol 0,266 mg y la pauta de altas dosis (grupos 2 y 3) de calcifediol 3 mg.

Figura 23. Diagrama de cajas que representa el cambio en los niveles de DMO de columna (g/cm^2) según el tratamiento recibido



El color de las cajas representa el momento en el que se determina la DMO de columna (L2-L4): violeta (DMO al inicio del estudio) y verde (DMO tras 48 semanas de tratamiento). En el eje X se detalla la pauta estándar (grupo 1) de calcifediol 0,266 mg y la pauta de altas dosis (grupos 2 y 3) de calcifediol 3 mg.

8.15 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y PERFIL DE SEGURIDAD

En nuestro estudio, para conocer el grado de adherencia al tratamiento, se preguntó de manera sistemática a todos los pacientes, en cada visita, si se había realizado correctamente el compromiso terapéutico. La adherencia, en términos generales, fue bastante elevada, siendo ésta superior a un 95%. De los 112 sujetos incluidos en el estudio, sólo 4 (3,6%) pacientes reconocieron la omisión o retraso puntual en alguna de las tomas establecidas a lo largo de todo el periodo de seguimiento.

Con respecto al perfil de seguridad del fármaco se observó que, de los 103 pacientes que finalizaron las 48 semanas de tratamiento con calcifediol, sólo 2 (1,9%) pacientes presentaban niveles de 25 (OH) D superiores a 100 ng/ml al finalizar el tratamiento, y ninguno presentaba niveles superiores a 150 ng/ml.

Teniendo en cuenta todo el periodo de seguimiento, sólo un paciente presentó en la semana 24 de tratamiento concentraciones de 25 (OH) D por encima de 150 ng/ml, perteneciendo este sujeto a la pauta 3 de altas dosis (3 mg de calcifediol cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas).

Ninguno de nuestros pacientes presentó hipercalcemia durante las 48 semanas de tratamiento y sólo 2 pacientes presentaron hiperfosfatemia leve de 4,7 y 4,8 mg/dL (considerados valores normales hasta 4,5 mg/dL).

No se observaron otros efectos secundarios en ninguno de los distintos brazos de tratamiento.

DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

En nuestro estudio prospectivo se confirma que el tratamiento con calcifediol en pacientes VIH con déficit de vitamina D puede ser una terapia eficaz, segura y bien tolerada. Hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la variación de las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D entre los pacientes que han recibido la pauta estándar con calcifediol de 0,266 mg (16.000 UI) y aquellos que han recibido la pauta de dosis más elevadas y espaciadas de calcifediol de 3 mg (180.000 UI), a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento. Hemos constatado, de forma global, un mayor aumento de 25 (OH) D con la pauta estándar en comparación con el resto de pautas, consiguiendo una proporción superior de pacientes que alcanzan los niveles plasmáticos de suficiencia de 25 (OH) D y ofreciendo, además, una mayor estabilidad de dichos niveles a lo largo del tiempo.

Características clínicas de los pacientes del estudio

En el proceso de selección de nuestra cohorte, se realizó la determinación de los niveles plasmáticos de 25 (OH) D a un total de 204 pacientes con infección por el VIH de un área de salud de la Región de Murcia. La prevalencia de insuficiencia de vitamina D (considerada en nuestro estudio a valores séricos de 25 (OH) D menores de 20 ng/ml) fue 60,78%. La media de 25 (OH) D plasmática de estos pacientes con déficit, y finalmente incluidos en el estudio, fue 13,89 ng/ml y la PTH sérica media fue 56,84 pg/ml.

Como podemos observar, la proporción de pacientes con hipovitaminosis D fue elevada, lo que coincide con lo reflejado en la literatura, donde se describe el déficit de vitamina D como un problema de salud pública a nivel mundial,³⁶ existiendo una alta prevalencia tanto en los estudios basados en la población general¹⁵³⁻¹⁵⁵ como en aquellos que analizan pacientes VIH,^{51,156,157} generalmente con porcentajes similares cuando se comparan ambas poblaciones.^{54,158} No obstante, la prevalencia de deficiencia de vitamina D varía ampliamente en función de las características de la población de

estudio (edad, latitud, raza, sexo, grado de inmunodeficiencia, presencia o no de afectación hepática o renal, etc) y del nivel del 25 (OH) D por debajo del cual se define el déficit de vitamina D. Con respecto a este último punto, en nuestro caso establecimos la insuficiencia con valores inferiores a 20 ng/ml, a diferencia de otros estudios menos estrictos donde el corte se establece 30 ng/ml, lo que justificaría, entre otras causas, que los porcentajes sean superiores al nuestro.^{54,159} Si comparásemos nuestra población con cohortes de similares características, y teniendo en cuenta los mismos puntos de corte, podríamos encontrar una prevalencia semejante. Un ejemplo de ello es la muestra recogida en el trabajo de Bañón S. et al, de 365 pacientes infectados por el VIH de Madrid, con una edad media 7 años menor que la de nuestra población, donde la prevalencia de hipovitaminosis D fue 63%.¹⁵¹

Numerosos factores de riesgo tradicionales del déficit de vitamina D, como la edad avanzada, el sexo femenino, la raza negra, la obesidad, la baja exposición al sol, la afectación hepática o renal, la escasa ingesta dietética o la malabsorción intestinal, son similares tanto en sujetos VIH como en la población general.^{49,54} Sin embargo, en nuestra cohorte, estos factores predisponentes fueron bajos al tratarse de una población de mediana edad, perteneciente a una región con elevada exposición solar, siendo la mayoría de los sujetos incluidos hombres y de raza blanca, que no presentaban afectación renal o hepática (criterios de exclusión al inicio del estudio). A pesar de ello, la prevalencia de hipovitaminosis D fue elevada, lo que probablemente se relacionó con la participación de otros factores de riesgo asociados propiamente con la infección por el VIH y ampliamente relacionados con el déficit de vitamina D, como son la activación inmune e inflamación persistentes,⁴⁹ así como la exposición a determinados antirretrovirales,^{159,160} especialmente los IP⁶⁹⁻⁷³ y los ITINN.⁷⁴⁻⁷⁸ En nuestro estudio, destacamos que todos los pacientes recibían TAR, con un tiempo medio de tratamiento, previo a la inclusión en el estudio, de aproximadamente 9,5 años, siendo los fármacos más utilizados los ITIAN, seguido de los ITINN en un 44,6%, los INI en un 39,3% y por último, los IP en el 25%.

Finalmente, respecto a la situación virológica e inmunológica, más del 80% de los pacientes tenían la carga viral indetectable y la mayoría presentaban un recuento de linfocitos TCD4 totales elevado en el momento de inclusión en el estudio. La asociación entre el recuento total de CD4 y la carga viral con las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D no está bien definida.⁴⁹ En algunos estudios se ha observado una relación significativa entre estos factores y el déficit de vitamina D,^{161,162} mientras que en otros no se ha podido demostrar esta asociación.^{157,163}

Evolución de las concentraciones de 25 (OH) D tras inicio de tratamiento con calcifediol en la población con infección por el VIH

En el presente estudio hemos llevado a cabo la administración de diferentes pautas de suplementos de calcifediol en pacientes infectados por el VIH con niveles de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml, observándose que se trata de un fármaco seguro y eficaz, que aumenta de forma significativa las concentraciones de vitamina D después de 12, 24 y 48 semanas de tratamiento.

La proporción de pacientes que alcanzó niveles de suficiencia de vitamina D (25 (OH) D \geq 20 ng/ml), independientemente de la pauta de calcifediol recibida, fue elevada en las 3 visitas consecutivas, con un 83,6% a las 12 semanas, un 88,5% a las 24 semanas y un 77,7% tras 48 semanas de tratamiento.

En la actualidad, no existe un consenso en cuanto a las indicaciones para la suplementación con vitamina D en la población VIH. Algunas sociedades recomiendan el tratamiento del déficit cuando las concentraciones de 25 (OH) D son menores de 20 ng/ml.¹⁶⁴ Otros grupos de estudio, por ejemplo, la EACS, recomiendan la administración de suplementos de vitamina D en pacientes con niveles inferiores a 10 ng/ml, o bien por debajo de 20 ng/ml si presentan de forma concomitante osteomalacia, osteoporosis o hiperparatiroidismo secundario.¹¹¹ En nuestro estudio, decidimos suplementar a todos los pacientes con niveles de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml, ya que se ha

demostrado que concentraciones superiores a ésta proporcionan un adecuado mantenimiento en el metabolismo óseo.^{100,164} En otros estudios se proponen incluso concentraciones de 25 (OH) D superiores a 30 ng/ml para obtener un beneficio a este nivel.^{101,165}

Con respecto al tipo de suplemento utilizado en pacientes con infección por el VIH, los estudios realizados han establecido en su mayoría diferentes dosis de vitamina D3 (colecalfiferol) y vitamina D2 (ergocalciferol).¹⁴⁰⁻¹⁴³ A este respecto, en la población general, se ha demostrado mayor eficacia de la vitamina D3 en la elevación de las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D al compararla con la vitamina D2.¹¹⁹ Sin embargo, está aumentando progresivamente el uso de otros suplementos orales como calcifediol, debido a que se han descrito numerosas ventajas respecto a la administración de otros fármacos (mayor potencia, elevación más rápida y significativa de 25 (OH) D sérica, mejor absorción intestinal, etc).^{120,166} Por este motivo, en nuestra población de estudio decidimos utilizar este suplemento comparando distintas pautas. En la población VIH sólo tenemos constancia de un estudio que haya utilizado calcifediol, en el cual se establece una única pauta de administración.¹⁵¹ Hasta la fecha, no existen datos disponibles en pacientes infectados por el VIH dónde se comparen diferentes pautas de este compuesto.

Las dosis de suplementación establecidas en las diferentes cohortes de pacientes VIH tampoco son uniformes y varían ampliamente de unos estudios a otros, dejando un margen terapéutico amplio, desde pautas que incluyen una administración diaria o semanal a pautas mensuales o trimestrales, lo que dificulta la unificación de las recomendaciones acerca de la dosis óptima de tratamiento.¹⁴⁰⁻¹⁴³ Por este motivo, con respecto al régimen de dosificación, todavía existe diversidad de opiniones. En la población general, muchos autores proponen regímenes con intervalos más largos como alternativa al tratamiento diario, a pesar de que este último se considera la manera más fisiológica de corregir el déficit de vitamina D, ya que la utilización de pautas más sencillas mejora, en general, la adherencia al tratamiento.^{167,168} Otros autores, resaltan en el uso de dosis elevadas de vitamina D un aumento del riesgo de fracturas.^{105,135} Sin embargo, en estos estudios se incluyen pacientes

con edad superior a 70 años y un aumento del riesgo de caídas, lo que difiere en gran medida de nuestra población, más joven y con menos comorbilidades, por lo que no tendría que observarse este efecto.

En nuestro estudio, hemos establecido en sujetos con características clínicas similares, diferentes pautas de suplementos de calcifediol que incorporan intervalos de administración variables, con el fin de evaluar su seguridad y eficacia a lo largo de 48 semanas de tratamiento. Por un lado, proporcionamos una pauta denominada “estándar” (grupo 1) con una posología habitualmente recomendada en pacientes con deficiencia de vitamina D,¹²⁴ que incluyó la administración de calcifediol 0,266 mg (16.000 UI) semanal durante 12 semanas y posteriormente 0,266 mg cada 2 semanas. Por otro lado, establecimos otra pauta con dosis más elevadas y espaciadas en el tiempo utilizando calcifediol de 3 mg (180.000 UI). En esta última, se establecieron dos posologías con diferentes intervalos de administración (grupos 2 y 3): el grupo 2 recibió la pauta más sencilla y espaciada, 3 mg (180.000 UI) cada 12 semanas, y el grupo 3 una pauta intermedia con calcifediol 3 mg (180.000 UI) cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas. Nuestra intención fue incluir pautas más simples que la administración diaria, bisemanal o mensual, con el menor número de dosis posibles y que mejorasen la adherencia del paciente. Este es el primer estudio que compara la pauta semanal con estas dosis elevadas para evaluar el impacto sobre los niveles de 25 (OH) D.

Cambio en las concentraciones de 25 (OH) D tras inicio de los tratamientos estándar y dosis elevadas de calcifediol

En el análisis detallado para evaluar el cambio en los niveles plasmáticos de 25 (OH) D tras la administración de la pauta estándar de calcifediol 0,266 mg en un total de 61 pacientes, en comparación con la población que recibió altas dosis de 3 mg, 51 sujetos, se observó que las concentraciones de 25 (OH) D presentaron diferencias estadísticamente

significativas a lo largo de las 48 semanas de suplementación, influyendo en estos cambios el tipo de tratamiento utilizado.

Tanto en la pauta estándar como en la pauta de altas dosis, pudimos observar una elevación de los niveles de 25 (OH) D desde la visita basal hasta las 3 visitas consecutivas posteriores (semana 12, 24 y 48), que alcanzó la significación estadística en todas ellas. En la pauta estándar, el valor medio de 25 (OH) D más alto se obtuvo en la semana 12 (60,5 ng/ml), con un descenso en la semana 24 y 48, pero manteniendo un nivel medio de 25 (OH) D superior a 30 ng/ml. La pauta de dosis elevadas, presentó su pico en la semana 24 con una media de 51,78 ng/ml, para disminuir de forma significativa en la semana 48. Tras comparar las concentraciones de 25 (OH) D entre ambos grupos, se observó que la pauta estándar alcanzó niveles superiores en las semanas 12 y 48, sin encontrar diferencias significativas en la semana 24. Así mismo, con respecto al porcentaje de individuos que alcanzó los niveles de suficiencia de 25 (OH) D, también existieron diferencias significativas entre ambas pautas en las tres visitas, siendo siempre superior en la pauta estándar. En ésta, sólo un 10,2% de los pacientes continuó con insuficiencia de vitamina D a las 48 semanas, mientras que, en la pauta de altas dosis, esta proporción de sujetos fue muy superior, hasta un 38,6%.

La elevación rápida y significativa de las concentraciones de 25 (OH) D tras la administración de la pauta estándar de calcifediol observada en nuestro trabajo, con una tendencia a la estabilización posterior de los niveles, ha sido descrita en múltiples estudios de la población general, la mayor parte de ellos con la utilización de pautas diarias o semanales.^{126,127,166,169-172} Algunos de estos trabajos se basan, principalmente, en comparar calcifediol con colecalciferol, destacando una mayor potencia y un aumento más significativo y rápido de 25 (OH) D con la administración de calcifediol frente a colecalciferol, donde los niveles óptimos de 25 (OH) D se alcanzan más lentamente, pudiendo precisar dosis mucho más elevadas para conseguir la respuesta deseada de forma rápida.^{127,166,170}

En relación a las concentraciones máximas de 25 (OH) D que se alcanzaron en nuestra cohorte, resaltamos que en la pauta estándar ninguno de los pacientes presentó niveles superiores a 100 ng/ml en la semana 48. Sin embargo, en la pauta de altas dosis, dos pacientes superaban este umbral en la última visita, considerando algunas sociedades que niveles superiores a 100 ng/ml pueden presentar riesgo de toxicidad.¹⁰³ No obstante, en ninguno de los dos grupos hubo casos de hipercalcemia ni otros efectos adversos identificados, por lo que podemos concluir que el calcifediol es un fármaco seguro. Esto coincide con lo descrito en otros estudios que confirman la seguridad de este suplemento, basándose fundamentalmente en la medición del calcio plasmático, fósforo, PTH, calcio urinario y marcadores bioquímicos de la remodelación ósea.^{126,169,171}

De forma global, podríamos decir, por lo tanto, que en nuestro estudio la pauta estándar semanal de 0,266 mg de calcifediol presentó resultados más favorables que la pauta de dosis más elevadas y espaciadas de 3 mg, demostrando una mayor eficacia en el tratamiento de la hipovitaminosis D y mayor estabilidad de los niveles a lo largo del tiempo de seguimiento.

Revisando en profundidad los distintos estudios publicados en la literatura acerca de la suplementación con calcifediol en la población general, resulta muy complejo establecer comparativas con nuestro trabajo. Esto se debe no solo a la variabilidad de la dosificación empleada, sino también al tipo de población estudiada, generalmente con características basales muy diferentes a las de nuestra cohorte. Muchos de los estudios publicados se centran en corroborar las ventajas obtenidas al utilizar calcifediol, gracias a sus propiedades farmacocinéticas, que permiten su uso en pacientes con determinadas comorbilidades o patologías. Por este motivo, su administración se ha evaluado fundamentalmente en pacientes con edad avanzada y riesgo de fractura osteoporótica,^{169,173,174} sujetos con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo asociado,^{175,176} enfermedad hepática avanzada^{177,178} o malabsorción intestinal.¹⁷⁹ Sin embargo, como detallábamos previamente, todos éstos fueron criterios de exclusión para la selección de nuestra cohorte, por lo que la comparación resulta difícil.

Con respecto a la suplementación con vitamina D en pacientes con infección por el VIH, muy pocos establecen dosis semanales, analizando la mayoría frecuencias de dos veces por semana o bien intervalos mensuales o más largos, utilizando la mayor parte de ellos colecalciferol. En el trabajo de Lerma-Chippirraz E. et al.,⁷¹ con una muestra de 300 pacientes españoles infectados por el VIH, se llevó a cabo la administración de colecalciferol 16.000 UI (0,266 mg) semanal en los individuos con deficiencia vitamina D (25 (OH) D <10 ng/ml) o quincenal si presentaban insuficiencia (25 (OH) D < 20 ng/ml) o hiperparatiroidismo (PTH > 65 pg/ml), con una media de seguimiento de 2 años. La proporción de individuos que alcanzó niveles de 25 (OH) D por encima de 20 ng/ml fue también elevada y concordante con nuestros resultados, observándose un 96,8% para los pacientes con deficiencia y 95,5% para los sujetos con insuficiencia. En otro estudio, publicado en 2017 por Noe S. et al.,¹⁸⁰ se administró una dosis de 20.000 UI de colecalciferol semanal en pacientes con niveles de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml durante 48 semanas. En aproximadamente el 75% de los pacientes se alcanzó la suficiencia de vitamina D, con un nivel medio de 25 (OH) D de 28,5 ng/ml al finalizar el tratamiento. En este caso, a pesar de utilizar una dosis semanal superior a la nuestra, ambos resultados fueron inferiores a los obtenidos en nuestro estudio, donde observamos un 89,8% de pacientes que alcanzaron los niveles de suficiencia y un valor medio de 25 (OH) D de 40,5 ng/ml en la pauta estándar a las 48 semanas de suplementación. Sin embargo, en el trabajo de Noe S. et al. no se recogió la adherencia al tratamiento, que pudo ser más baja que la obtenida en nuestra cohorte, lo que podría justificar que los porcentajes fueran menores, infraestimándose el efecto de la suplementación.

La dosis de vitamina D correspondiente a 16.000 UI (0,266 mg) ha sido utilizada también en otros estudios, como el publicado por Bañón S. et al.¹⁵¹ en 2015, que en este caso administró calcifediol 0,266mg, pero con una pauta mensual. En este trabajo, se describe que hasta un 24% de los sujetos continuó con déficit de vitamina D tras finalizar el tratamiento, por lo que se sugiere que dosis más elevadas podrían ser más efectivas. En el trabajo referido previamente de Lerma-Chippirraz E. et al., y en el nuestro, estas dosis se

acortaron en el tiempo mediante una administración semanal o quincenal, presentando un elevado porcentaje de éxito y ausencia en los dos estudios de hipercalcemia u otros efectos secundarios. Sin embargo, como limitación, en ninguno se midió la excreción urinaria de calcio, que calificaría mejor el riesgo de nefrocalcinosis.

Cambio en las concentraciones de 25 (OH) D tras inicio de las tres pautas de calcifediol

Una vez analizado nuestro objetivo principal en este estudio, descrito en el apartado anterior, decidimos llevar a cabo una evaluación del cambio en los niveles plasmáticos de 25 (OH) D tras la administración de cada uno de los tres brazos de tratamiento: la pauta estándar o grupo 1 administrada en un total de 61 pacientes, el grupo 2 con un total de 28 sujetos, y el grupo 3 constituido por 23 pacientes. Las distintas variables recogidas, demográficas y antropométricas, antecedentes médicos, hábitos tóxicos, variables relacionadas con la infección por el VIH y los parámetros analíticos, fueron similares entre los distintos grupos, lo que nos permitió establecer una comparabilidad estadística adecuada.

Pudimos observar de nuevo que las concentraciones séricas de 25 (OH) D presentaron diferencias estadísticamente significativas a lo largo del periodo de seguimiento, influyendo en estos cambios el tipo de tratamiento utilizado.

Como detallábamos con anterioridad, en la pauta estándar (grupo 1) de 0,266mg se observó una elevación significativa de 25 (OH) D durante todo el periodo de tratamiento, con un pico máximo en la semana 12. La evolución de los niveles fue muy similar en el grupo 3 de tratamiento (3 mg de calcifediol cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas), con un aumento significativo de 25 (OH) D desde la visita basal hasta las semanas 12, 24 y 48, obteniéndose también el valor medio de 25 (OH) D más alto en la semana 12, para descender en la 24 y la 48. Aunque la evolución de 25 (OH) D plasmática fue similar entre estas dos pautas, destacamos que el

grupo 3 presentó niveles medios de 25 (OH) D más elevados en la semana 12 y 24, mientras que, en la semana 48 (objetivo final de suplementación), estos valores disminuyeron significativamente quedando por debajo de la pauta estándar, en la que los niveles se mantuvieron más estables en el tiempo.

Al analizar el grupo 2 de tratamiento, que recibió la pauta más sencilla y espaciada (3 mg cada 12 semanas), pudimos observar que los resultados fueron menos favorables que en el resto de pautas. Las concentraciones de 25 (OH) D aumentaron desde la visita basal hasta las semanas 12, 24 y 48, pero sólo fue significativa en la 24. Además, los niveles medios de 25 (OH) D fueron inferiores a los presentados en los otros dos grupos. Concretamente, en la semana 48, estas diferencias fueron significativas entre la pauta estándar y el grupo 2, con una media de 25 (OH) D muy superior en la pauta estándar.

En relación con la proporción de individuos que alcanzó los niveles de suficiencia de vitamina D, también hubo diferencias significativas entre los tres brazos de tratamiento, siendo el porcentaje siempre superior, en todas las visitas, en la pauta estándar. Una vez más, el grupo 3 se asemejó más a ésta, obteniéndose en más del 80% de los pacientes niveles >20 ng/ml a las 12 y 24 semanas de suplementación, disminuyendo en la semana 48 (68,4%). De nuevo, el grupo 2 presentó peores resultados, con un porcentaje de suficiencia de 25 (OH) D menor, siendo en la semana 48 de suplementación de un 56%.

Respecto a la toxicidad, destacamos que las tres pautas de tratamiento fueron bien toleradas, sin evidenciarse efectos secundarios que pudieran relacionarse con la administración de calcifediol.

Si analizamos de forma global estos resultados, podemos concluir que, comparando los 3 brazos de tratamiento, la pauta estándar de 0,266 mg de calcifediol (inicialmente semanal y posteriormente quincenal) fue la mejor alternativa para el tratamiento de hipovitaminosis D en nuestro estudio, siendo más eficaz y con un perfil de seguridad similar al resto.

No obstante, los resultados también fueron favorables en el grupo 3, pauta de dosis elevadas que incluyó 3 mg de calcifediol cada 4 semanas y

posteriormente cada 12 semanas, por lo que podría ser una alternativa útil en pacientes VIH, dado que es más sencilla y fácil de cumplir. Como dato positivo, destacamos que esta pauta mantuvo niveles medios de 25 (OH) D superiores a 30 ng/ml a lo largo de las 48 semanas, concentración mínima que varios autores proponen para mantener un beneficio musculoesquelético.^{101,165} Sin embargo, en esta pauta los resultados fueron más esperanzadores a las 12 y 24 semanas de suplementación, siendo menos favorables en la semana 48 coincidiendo con un espaciamiento de la dosis. A este respecto, se observó una disminución en la proporción de pacientes que alcanzó los niveles de suficiencia y una menor concentración media de 25 (OH) D. Por otro lado, se evidenció una mayor fluctuación en los niveles vitamina D sérica respecto a la pauta estándar, presentando 2 pacientes concentraciones superiores a 100 ng/ml al finalizar el tratamiento, aunque recalamos que no se observaron datos de toxicidad.

Al contrario de lo que ocurrió en estos dos brazos de tratamiento, la pauta de altas dosis que incluyó 3 mg de calcifediol cada 12 semanas (grupo 2) presentó una menor eficacia, niveles medios de 25 (OH) D más bajos, y un alto porcentaje de pacientes con niveles de insuficiencia al finalizar el tiempo de suplementación, por lo que no la recomendamos como alternativa terapéutica.

Estos resultados descritos tras analizar las tres pautas de tratamiento, incluyendo las dos posologías de 3 mg, apenas se pueden comparar con los estudios publicados en la población general que incluyen dosis elevadas de calcifediol. En primer lugar, porque son muy pocos los trabajos que han utilizado estas dosis tan altas y, en segundo lugar, porque los objetivos y la población de estudio difieren de los establecidos en nuestro trabajo. La dosis de 3 mg de calcifediol ha sido utilizada, por ejemplo, en pacientes mayores de 50 años tras cirugía de fractura osteoporótica,¹⁸¹ sujetos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis,¹⁸² o pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos.¹⁸³ No obstante, aunque el objetivo de estudio de estos trabajos es variable, todos coinciden en que, la pauta de 3 mg de calcifediol, proporciona un aumento rápido y significativo de 25 (OH) D, tanto en la administración trimestral¹⁸¹ como en una única dosis^{182,183}.

Los estudios publicados en la literatura en pacientes con infección por el VIH, que incluyen pautas de suplementación intermitentes con dosis elevadas, han utilizado únicamente colecalciferol, presentando la mayoría resultados favorables, aunque variables. En un ECA publicado en 2013 por Giacomet V. et al.,¹⁸⁴ se suplementó con 100.000 UI de colecalciferol cada 3 meses durante 12 meses a pacientes VIH de entre 8 y 26 años, con niveles de 25 (OH) D <30 ng/ml, comparándose los resultados con un grupo placebo. A lo largo del periodo de seguimiento, se observó un aumento significativo en los niveles de 25 (OH) D en los pacientes suplementados frente al grupo placebo. Sin embargo, al finalizar el estudio, un 20% de los sujetos que recibieron vitamina D continuaba con niveles deficientes a pesar de asegurar un 100% de adherencia. En otro ECA controlado con placebo, publicado por Havens P. et al.¹⁸⁵ en 2012, en pacientes VIH entre 18 y 24 años con niveles de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml, se administraron 50.000 UI de colecalciferol al mes, con un total de 3 dosis. En este trabajo se observó una elevada proporción de pacientes con niveles de suficiencia al finalizar el tratamiento, hasta un 93%, con un nivel medio de 25 (OH) D de 35,9 ng/ml. Destacamos otro interesante ECA, publicado por Eckard AR. et al.,¹⁴¹ que estableció 3 pautas mensuales de colecalciferol en pacientes VIH con situación virológica controlada y niveles de 25 (OH) D inferiores a 30 ng/ml. Las dosis fueron de 18.000 UI, 60.000 UI y 120.000 UI al mes, durante 12 meses. Todas las pautas presentaron una mejoría de 25 (OH) D a lo largo del seguimiento, siendo más relevante en el grupo de dosis altas (+31 ng/ml) en comparación con el grupo de dosis moderada (+19,2 ng/ml) y dosis bajas (+14,7 ng/ml). El porcentaje de pacientes que consiguió los niveles de suficiencia también fue superior en la pauta de altas dosis (92%), observándose además en ésta una disminución más significativa de los marcadores de activación inflamatoria con respecto al resto de pautas. Estos autores, tras los resultados obtenidos en sus trabajos, abogan por establecimiento de pautas de tratamiento con dosis elevadas de vitamina D y de fácil administración.

Evolución de las concentraciones de PTH, calcio y fósforo tras inicio de tratamiento con calcifediol en la población con infección por el VIH

La elevación de la PTH ha sido ampliamente relacionada con la disminución de la DMO tanto en la población general como en los pacientes infectados por el VIH,^{186,187} lo que implica una predisposición a padecer determinadas enfermedades óseas, como la osteopenia y la osteoporosis, especialmente si este aumento se prolonga en el tiempo. Ya explicábamos en la fisiopatología de la vitamina D, que su déficit puede asociarse a la presencia de hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundario, con los riesgos que esto conlleva sobre la salud ósea.³⁶ En algunos estudios se postula la hipótesis de que la suplementación con vitamina D puede reducir el aumento secundario de los niveles de PTH, habiéndose demostrado que las concentraciones plasmáticas de ésta se relacionan de forma inversa con las de 25 (OH) D.^{71,106}

En nuestro estudio, pudimos observar que los niveles de PTH se modificaron a lo largo de las 48 semanas de suplementación con calcifediol, con una correlación inversa respecto a los niveles de 25 (OH) D plasmáticos. Sin embargo, no se observó una interacción significativa de los factores *grupo de tratamiento y tiempo* sobre las concentraciones de PTH. Esto significaría que los cambios evidenciados en los niveles de PTH se debieron únicamente a las variaciones en la 25 (OH) D sérica, sin influir en éstos el tipo de tratamiento utilizado.

Esta relación inversa entre los niveles de PTH y 25 (OH) D, se observó más claramente al analizar las pautas estándar y de dosis elevadas de calcifediol. En el tratamiento estándar, las concentraciones de PTH disminuyeron desde la visita basal hasta la semana 12, 24 y 48 de tratamiento, observándose un aumento leve desde la semana 12 a la 24 y, de ésta, a la 48. Si nos fijamos en la descripción de la 25 (OH) D en el grupo estándar, el comportamiento es exactamente el opuesto. En la pauta de dosis altas de calcifediol, los niveles de PTH también disminuyeron desde la visita basal

hasta las 12, 24 y 48 semanas de suplementación, presentando un descenso desde la semana 12 a la 24, y un aumento desde la 24 a la 48, una vez más siguiendo una evolución inversa a la 25 (OH) D en este grupo de tratamiento.

Con respecto a los niveles de calcio y fósforo, se observaron ligeras modificaciones a lo largo del periodo de seguimiento, no significativas, sin influir en estos cambios el tipo de pauta de suplementación utilizada. Durante la administración de calcifediol, ningún paciente presentó concentraciones de calcio sérico superiores a 10,5 mg/dL. Como hemos descrito previamente, estos resultados coinciden con los obtenidos en otros estudios de la población general, en los cuales se confirma la seguridad de calcifediol como suplemento del déficit de vitamina D.^{126,169,171}

Evolución del cociente CD4/CD8 tras inicio de tratamiento con calcifediol en la población con infección por el VIH

El curso natural de la infección por el VIH se ha modificado significativamente en los últimos años, especialmente tras la introducción del TAR. Con éste, las personas infectadas por el VIH han presentado un aumento en la esperanza de vida,¹⁸⁸ con el consiguiente incremento de las comorbilidades asociadas a la edad, entre ellas la enfermedad cardiovascular, renal, la afectación ósea, etc.² Además del TAR, otros factores relacionados con la propia infección por el VIH pueden favorecer este tipo de eventos, cobrando cada vez más importancia la hiperactivación inmune e inflamación sostenida.³ De aquí surge la necesidad de establecer estrategias preventivas que disminuyan esta activación inmune residual y la inmunosenescencia asociada al VIH.¹⁴¹ A este respecto, el interés por la vitamina D ha aumentado exponencialmente, gracias a su participación en el equilibrio fosfo-cálcico y la salud ósea, así como por su función inmunomoduladora.^{9,189} En algunos trabajos, aunque todavía escasos, se ha investigado el efecto que la suplementación de vitamina D tiene sobre los marcadores inflamatorios y la actividad inmunitaria.^{140,141,184,190}

En relación a los datos publicados en la literatura en este campo, destacamos que las personas infectadas por el VIH con un cociente CD4/CD8 bajo, a pesar de recibir TAR eficaz, presentan una mayor activación de biomarcadores inflamatorios, así como un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad por eventos no asociados a SIDA.¹⁹¹ Por este motivo, nos pareció interesante llevar a cabo en nuestro estudio un análisis de la evolución de la relación CD4/CD8 a lo largo de las 48 semanas de tratamiento. Se observó que la administración de calcifediol provocó un aumento en el cociente CD4/CD8, desde 0,84 pretratamiento a 0,88 a las 24 semanas y 0,94 a las 48 semanas. El aumento fue significativo desde la visita basal hasta la semana 48 y desde la semana 24 a la 48.

Cabe destacar que, en estos cambios observados, no influyó el tipo de tratamiento utilizado. En la población que recibió la pauta estándar, existió un aumento del cociente CD4/CD8 desde la visita basal hasta las semanas 24 y 48 de tratamiento, que sólo fue significativo en la semana 48, mientras que, en la pauta de altas dosis, el aumento de la relación CD4/CD8 fue significativo desde la visita basal hasta las semanas 24 y 48 de suplementación. Al analizar los 3 momentos en los que se determinó el cociente CD4/CD8, se observó que la media fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a otros datos reflejados en la literatura. En el trabajo anteriormente descrito, publicado por Eckard AR. et al.,¹⁴¹ en el cual se establecieron 3 pautas mensuales de colecalciferol en pacientes VIH durante 12 meses, se observó un aumento significativo de la relación CD4/CD8 al analizar el total de la población que recibió la suplementación, sin observarse cambios significativos en el recuento de linfocitos TCD4 y TCD8 totales. Los cambios observados tampoco fueron significativos al analizar por separado cada una de las pautas establecidas. Fabre-Mersseman V. et al.,¹⁹⁰ describieron en su estudio una asociación entre la vitamina D y los niveles de activación inmunológica en una muestra de sujetos infectados por el VIH, que recibían TAR al menos 3 años y presentaban supresión virológica. Se administró, en aquellos pacientes con déficit grave de 25 (OH) D (< 12 ng/ml), 100.000 UI de vitamina D cada 2 semanas durante 3

meses y posteriormente mensual durante 9 meses más. Se observó, tras la suplementación, un aumento del cociente CD4/CD8 y una disminución de los niveles de activación inmune, por lo que se sugiere que el tratamiento con vitamina D podría mejorar la supervivencia de estos sujetos a largo plazo.

Prevalencia de osteopenia en personas con infección por el VIH y factores asociados

La prevalencia de osteopenia y osteoporosis en personas con infección por el VIH es elevada, habiéndose descrito en varios estudios una proporción significativamente mayor con respecto a la población no VIH.¹⁹² En un metaanálisis de once estudios transversales, se observó una prevalencia de DMO disminuida del 67% en 884 sujetos VIH, de los cuales un 15% presentaban osteoporosis, siendo ésta más de tres veces superior que los controles no infectados por el VIH.¹⁹³ Como consecuencia de esta mayor incidencia de patología ósea, se ha observado también un aumento del riesgo de fracturas en la población VIH frente a la población sana.¹⁹⁴ Sin embargo, los datos pueden variar en función de las características clínicas de la población de estudio.

En nuestro trabajo, con una cohorte de pacientes VIH con una media de edad de aproximadamente 51 años, la prevalencia de osteopenia (T-Score de -2,5 a -1,0 DS) fue elevada, del 41,8%, aunque ligeramente inferior a la prevalencia de DMO disminuida que se describe en otros estudios realizados en diferentes regiones de España en un clima similar al nuestro.^{195,196} No obstante, debemos de tener en cuenta que, a diferencia de estos estudios, en nuestro porcentaje no se incluyeron los pacientes con osteoporosis (T-Score < -2,5 DS), ya que estos sujetos fueron excluidos en el proceso de selección, por lo que la disminución de la DMO está infraestimada en nuestro caso. Con respecto a la localización, del total de pacientes con osteopenia pudimos observar que hasta un 25% presentaba afectación a nivel de la cadera y aproximadamente un 32% de la columna lumbar.

La prevalencia de osteopenia en nuestro estudio se incrementó significativamente en los pacientes de nacionalidad española, observándose una elevada proporción de españoles con osteopenia (87,8%) frente al porcentaje de españoles que tenían una DMO normal (66,1%). Esta diferencia alcanzó también la significación estadística al evaluar por separado la afectación de cadera y de columna. La presencia de un IMC más bajo también se asoció a una mayor prevalencia de osteopenia, observándose en estos pacientes una media del IMC de aproximadamente 25,3 Kg/m², respecto a 27,4 Kg/m² en los pacientes con DMO normal. Esta diferencia fue también significativa y, aún más pronunciada, en la disminución de DMO a nivel de la columna, presentando esta población una media del IMC de 24,7 Kg/m². Entre las variables relacionadas con la infección por el VIH, sólo detectamos una asociación entre la presencia de osteopenia, general y en la cadera, y un aumento en el recuento total de CD8 al inicio del estudio.

Tras controlar con el resto de factores, estas tres variables descritas (nacionalidad española, IMC y recuento de linfocitos TCD8), fueron finalmente factores predictores independientes de osteopenia, añadiéndose además la edad. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos en otros trabajos publicados en la literatura, que han tenido como objetivo principal determinar los factores asociados a la osteopenia, la osteoporosis y al aumento de riesgo de fractura patológica, tanto en la población general,^{197,198} como en los pacientes infectados por el VIH.^{195,199,200}

La edad avanzada, se ha descrito como un factor de riesgo clásico asociado a una mayor prevalencia de baja DMO, especialmente en mujeres postmenopáusicas.²⁰¹ En nuestro estudio, a pesar de tratarse de una población con edad media joven, se pudo confirmar este efecto de la edad, observándose que tener menos de 50 años fue un factor protector para desarrollar osteopenia en cualquier localización y osteopenia de columna. La asociación de un bajo peso corporal con la presencia de un valor menor del T-Score también ha sido documentado en la población general¹⁹⁸ y en pacientes VIH que reciben TAR,¹⁹⁵ lo que concuerda con nuestros resultados, donde los pacientes con un IMC más elevado presentaron una mayor protección para el

desarrollo de osteopenia. Por último, destacamos que la etnia y la raza también se han descrito como factores importantes que influyen en la incidencia de baja DMO y el riesgo de fracturas. Se ha observado que el porcentaje de osteopenia y osteoporosis es mayor en pacientes de raza blanca y asiáticos, en comparación con la raza negra y los hispanos.^{197,202} En algunos países se describen tasas anuales de fracturas significativamente mayores en los sujetos blancos frente al resto de razas.²⁰² Llama la atención en nuestro estudio, que estos datos se confirmaron de manera significativa, mostrándose la nacionalidad española como un importante factor de riesgo para presentar osteopenia de cadera, aumentando hasta 10 veces el riesgo de presentar una baja DMO en esta localización. No se observaron diferencias en el resto de pacientes con otra nacionalidad (en nuestra cohorte, el resto de orígenes fueron principalmente centroamericano, sudamericano y africano). En nuestros resultados, no obtuvimos diferencias significativas al analizar otras variables clásicas como el sexo.

Con respecto a los factores predisponentes más frecuentes de osteopenia y osteoporosis relacionados con la infección por el VIH, tampoco se observó una asociación significativa con el tipo de TAR recibido, la coinfección por el VHC o el recuento bajo de linfocitos TCD4.

Valor de la densidad mineral ósea antes y después del tratamiento con calcifediol

En el presente trabajo, se analizó el cambio en los niveles de DMO tras cumplir el tratamiento con calcifediol durante 48 semanas. Se observó un aumento de la DMO al finalizar el estudio, tanto a nivel de la cadera como en la columna, con respecto a los valores pretratamiento. Sin embargo, esta elevación no fue significativa.

Estos cambios se analizaron también según el tipo de pauta establecida, estándar vs dosis elevadas, sin observarse tampoco un aumento relevante, manteniéndose prácticamente los mismos niveles de DMO antes y después de la suplementación con calcifediol.

Como limitación de nuestro estudio en este aspecto, recalamos que sólo 44 pacientes del total de la población incluida se realizó una densitometría ósea al inicio y al final del tratamiento. Esta reducción en el tamaño de la muestra, pudo condicionar una subestimación de los beneficios obtenidos con calcifediol, sin poder obtener resultados concordantes con los descritos en otros trabajos realizados en la población general, donde sí se establece una mejoría de la DMO tras la suplementación con vitamina D en pacientes con déficit.¹³⁰ En lo que se refiere a la población VIH, no disponemos de grandes ensayos clínicos que puedan confirmar el beneficio real de la suplementación en este sentido, siendo los datos aun insuficientes.⁶⁴

Limitaciones del estudio y aportaciones de nuestros datos

Nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones, la mayor parte de ellas ya consideradas previamente al inicio del mismo. En primer lugar, la presencia de un grupo control compuesto por pacientes VIH con déficit de vitamina D sin administración de suplementación, nos hubiera permitido confirmar que las variaciones observadas en los niveles de 25 (OH) D han sido debidas únicamente al tratamiento con calcifediol, descartando la influencia de otros factores. Sin embargo, por motivos éticos, decidimos suplementar a todos los pacientes con déficit de vitamina D. En segundo lugar, hemos estudiado una población de pacientes con infección por el VIH de la Región de Murcia, con unas características clínicas, epidemiológicas y medioambientales similares (exposición al sol, latitud específica, hábitos dietéticos, etc), lo que puede dificultar la extrapolación de nuestros resultados a otras regiones. No obstante, estos datos sí se podrían aplicar a poblaciones que presenten características semejantes a la nuestra. Otra limitación guarda relación con el número de pacientes que componen los grupos de tratamiento, siendo variable en las diferentes pautas, lo que podría influir en el análisis estadístico realizado. La ausencia de diferencias significativas entre grupos, al analizar las múltiples variables recogidas, nos hace pensar que la comparabilidad estadística realizada es fiable independientemente del tamaño muestral. Una cuarta limitación tiene que ver con el método utilizado para la medición de 25

(OH) D y la definición de insuficiencia de vitamina D, ya que hoy en día existen numerosas técnicas de laboratorio y aun no hay un consenso universal acerca de los niveles recomendados de 25 (OH) D en sangre en la población VIH. Esto genera una gran heterogeneidad entre los diferentes estudios, con la consiguiente subestimación o sobreestimación del déficit de vitamina D. En nuestro trabajo, hemos utilizado dos inmunoensayos validados y estandarizados con el método de referencia estándar y, por otro lado, hemos intentado utilizar los mismos criterios que otros autores para definir las concentraciones óptimas de 25 (OH) D. Una última limitación es que, al tratarse de la práctica clínica habitual, puede existir un incumplimiento terapéutico omitido por el paciente, lo que podría infravalorar el beneficio de la suplementación.

Por otra parte, nuestro estudio presenta algunas fortalezas que queremos destacar. Hoy en día, que tengamos constancia, es el único trabajo que compara diferentes pautas de calcifediol en pacientes VIH con déficit de 25 (OH) D. El aumento progresivo del uso de este fármaco en España, la importancia del déficit de vitamina D en la población VIH y el interés creciente por su prevención y tratamiento, hacen necesario el desarrollo de más estudios longitudinales de características similares al nuestro, que definan los beneficios reales de la suplementación con vitamina D. Este trabajo nos ha permitido afirmar la eficacia y seguridad de la administración de calcifediol mediante pautas alternativas a la administración diaria, más sencillas y que mejoran el cumplimiento terapéutico. Hemos podido confirmar que la mejor pauta para el tratamiento de hipovitaminosis D en la población con infección por el VIH en nuestro medio, es la administración de calcifediol de 0,266 mg, inicialmente semanal y posteriormente quincenal. Este estudio nos ha permitido además recomendar otra pauta alternativa con calcifediol de 3 mg, con más espaciado de dosis y facilidad en el cumplimiento, especialmente útil en esta población. Por otro lado, hemos evidenciado un beneficio de la suplementación en cuanto a la disminución del hiperparatiroidismo asociado al déficit de vitamina D y a nivel inmunológico, con un aumento del cociente CD4/CD8, lo que alienta al desarrollo y necesidad de profundizar más en estas

líneas de investigación. Por último, destacamos que con el presente trabajo hemos conocido la elevada prevalencia de osteopenia en pacientes VIH a pesar de una situación virológica controlada, con factores de riesgo asociados que podrían ser fácilmente identificables en la práctica clínica diaria. Esto confirma la importancia de diseñar estrategias que estimen el riesgo de osteopenia y osteoporosis en estos pacientes, con el fin de establecer medidas preventivas que minimicen su desarrollo y las consecuencias deletéreas a nivel musculoesquelético.

CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, hemos observado una interacción significativa entre el tiempo y la pauta de tratamiento con calcifediol estándar en comparación con calcifediol altas dosis, en pacientes con infección por el VIH que reciben TAR estable y presentan déficit de 25 (OH) D.
2. La pauta estándar de calcifediol 0,266 mg semanal durante 12 semanas y posteriormente 0,266 mg cada 2 semanas, presentó los resultados más satisfactorios. Consiguió elevaciones significativas de 25 (OH) D durante todo el periodo seguimiento, alcanzando los niveles de suficiencia en un alto porcentaje de pacientes. Demostró, por otro lado, un gran perfil de seguridad y menos variaciones de las concentraciones de 25 (OH) D en el tiempo con respecto al resto de pautas.
3. La pauta intermedia, con calcifediol de 3 mg cada 4 semanas durante 12 semanas y posteriormente 3 mg cada 12 semanas, también arrojó resultados positivos, pudiendo ser esta una alternativa eficaz y segura al ser más sencilla y facilitar el cumplimiento terapéutico. Consiguió un aumento significativo de los niveles de 25 (OH) D a lo largo de las 48 semanas de tratamiento, con una proporción elevada de pacientes que lograron valores superiores a 20 ng/ml de 25 (OH) D. Sin embargo, los niveles fluctuaron más que en la pauta estándar durante el seguimiento, con resultados menos favorables en la semana 48 de tratamiento.
4. La pauta más sencilla, calcifediol de 3 mg cada 12 semanas, no proporcionó resultados lo suficientemente satisfactorios como para aconsejar su uso. Su eficacia fue menor que en el resto de pautas, con niveles medios de 25 (OH) D inferiores y un elevado porcentaje de pacientes que continuó con niveles de insuficiencia de 25 (OH) D al finalizar el tratamiento.

5. La suplementación con calcifediol en pacientes VIH, que reciben TAR estable y presentan déficit de vitamina D, demostró ser una terapia segura y bien tolerada.
6. Los niveles plasmáticos de PTH disminuyeron a lo largo del tiempo de seguimiento, presentando una evolución inversa con respecto a los niveles de 25 (OH) D, sin influir en estos cambios el tipo de tratamiento utilizado. Por otro lado, las concentraciones de calcio y fósforo apenas se modificaron en el tiempo, permaneciendo estables durante las 48 semanas de suplementación.
7. La administración de calcifediol produjo un aumento significativo del cociente CD4/CD8 a las 48 semanas de tratamiento. Sin embargo, el tipo de pauta utilizada no influyó en estos cambios.
8. La prevalencia de osteopenia es elevada en las personas con infección por el VIH de nuestro medio. La edad, un bajo IMC, la nacionalidad española y el recuento total de linfocitos TCD8, se asociaron con un aumento del riesgo de pérdida de densidad mineral ósea.
9. La suplementación con calcifediol no se acompañó de una variación significativa de los niveles de DMO a lo largo del periodo de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Gutierrez F, Padilla S, Masiá M, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with sustained virologic response to antiretroviral therapy: long-term follow-up of a multicenter cohort. *PLoS One*. 2006 Dec 20;1(1):e89.
2. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Oct;55(2):262–70.
3. Chan-Cheng HC, Monge-Rodríguez SL, Espinoza-Mora M del R. Activación inmunológica crónica en la patogénesis de la enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana. *Acta Médica Costarricense*. 2017 Mar;59(1):7–14.
4. Moore RD, Gebo KA, Lucas GM, Keruly JC. Rate of Comorbidities Not Related to HIV Infection or AIDS among HIV-Infected Patients, by CD4 Cell Count and HAART Use Status. *CLIN INFECT DIS*. 2008 Oct 15;47(8):1102–4.
5. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2283–96.
6. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*. 2004 Oct 21;18(15):2029–38.
7. Smith C, Group DADS. Association between Modifiable and Non-modifiable Risk Factors and Specific Causes of Death in the HAART Era: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study [abstract 145]. Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Montreal, Canada. 2009.
8. Bonnet F, Chêne G, Thiébaud R, Dupon M, Lawson-Ayayi S, Pellegrin JL, et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2004*. *HIV Medicine*. 2007;8(8):547–54.

9. Aguilar-Jiménez W, Zapata B. W, Rugeles L. MT. Participación de la vitamina D en la patogénesis de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Infectio*. 2013 Jul 1;17(3):146–52.
10. Gottfried E, Rehli M, Hahn J, Holler E, Andreesen R, Kreutz M. Monocyte-derived cells express CYP27A1 and convert vitamin D3 into its active metabolite. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006 Oct 13;349(1):209–13.
11. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor in the Immune System. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2000 Feb 15;374(2):334–8.
12. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmunity Reviews*. 2019 Sep 1;18(9):102350.
13. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jan;39(2):125–36.
14. Mitsche MA, McDonald JG, Hobbs HH, Cohen JC. Flux analysis of cholesterol biosynthesis in vivo reveals multiple tissue and cell-type specific pathways. *Elife*. 2015 Jun 26;4:e07999.
15. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jun;62(6):929.e1-9.
16. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985 Oct;76(4):1536–8.
17. Valero Zanuy M, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 2007 Jul 1;16(4):63–70.
18. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis C. Vitamins as Hormones. *Horm Metab Res*. 2007 Feb;39(2):71–84.

19. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2010 Jun;39(2):243–53.
20. Molin A, Wiedemann A, Demers N, Kaufmann M, Cao JD, Mainard L, et al. Vitamin D–Dependent Rickets Type 1B (25-Hydroxylase Deficiency): A Rare Condition or a Misdiagnosed Condition?. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(9):1893–9.
21. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):471–8.
22. Kochupillai N. The physiology of vitamin D : current concepts. *Indian J Med Res*. 2008 Mar;127(3):256–62.
23. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and Paracrine Actions of Vitamin D. *Clin Biochem Rev*. 2010 Nov;31(4):129–38.
24. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extrarenal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2007 Mar 1;103(3):316–21.
25. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1494-1499.
26. Prié D, Friedlander G. Reciprocal Control of 1,25-Dihydroxyvitamin D and FGF23 Formation Involving the FGF23/Klotho System. *CJASN*. 2010 Sep;5(9):1717–22.
27. Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extrarenal CYP27b1: Case report and review. *Bone Reports*. 2018 Jun;8:255–67.
28. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action — addressing the skin as source and target. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020 Apr;16(4):234–52.

29. Bikle DD. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *Journal of the Endocrine Society*. 2020 Feb 1;4(2):bvz038.
30. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in *CYP24A1* and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):410–21.
31. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Aug 1;88(2):491S-499S.
32. Zuluaga ENA, Alfaro VJM, Balthazar GV, et al. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio*. 2011;17(05-06):211-246
33. Clarke B. Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(Suppl 3):S131–9.
34. Ana J. Russo de Boland. Acción de la vitamina D en intestino. *Actualizaciones en Osteología*. 2005;1:34-39.
35. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol*. 1999 Aug;277(2):F157-175.
36. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
37. Quesada-Gómez JM, Alonso J, Bouillon R. Vitamin D insufficiency as a determinant of hip fractures. *Osteoporos Int*. 1996;6 Suppl 3:42–7.
38. Larrosa Padró M. Vitamina D. Salud ósea y mucho más. *Reumatol Clin*. 2007 Sep 1;3(5):197–9.
39. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Endocrinol*. 2008 Feb;4(2):80–90.
40. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009 Jul;205(1):255–60.

41. Li YC. Molecular Mechanism of Vitamin D in the Cardiovascular System. *J Investig Med*. 2011 Aug 1;59(6):868–71.
42. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006 Apr;83(4):754–9.
43. Zittermann A, Schulze Schleithoff S, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Current opinion in lipidology*. 2007 Mar 1;18(1):41–6.
44. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetic Medicine*. 2008;25(3):320–5.
45. Trump DL, Deeb KK, Johnson CS. Vitamin D: Considerations in the Continued Development as an Agent for Cancer Prevention and Therapy: *The Cancer Journal*. 2010 Jan;16(1):1–9.
46. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal Health. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2010 Jun 1;39(2):381–400.
47. Varsavsky M, Alonso G, García-Martín A. Vitamina D: presente y futuro. *Revista Clínica Española*. 2014 Oct 1;214(7):396–402.
48. Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Feb;7(2):73–5.
49. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Gangemi S, Iaria C, Cascio A. Vitamin D Deficiency in HIV Infection: Not Only a Bone Disorder. *BioMed Research International*. 2015;2015:1–18.
50. Hsieh E, Yin MT. Continued Interest and Controversy: Vitamin D in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018 Jun;15(3):199–211.
51. Viard J-P, Souberbielle J-C, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2011 Jun 19;25(10):1305–15.

52. Hidron AI, Hill B, Guest JL, Rimland D. Risk Factors for Vitamin D Deficiency among Veterans with and without HIV Infection. Slominski AT, editor. PLoS ONE. 2015 Apr 21;10(4):e0124168.
53. Hileman CO, Overton ET, McComsey GA. Vitamin D and bone loss in HIV. Current Opinion in HIV and AIDS. 2016 May;11(3):277–84.
54. Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, et al. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. Clin Infect Dis. 2011 Feb 1;52(3):396–405.
55. Van Den Bout-Van Den Beukel CJP, Fievez L, Michels M, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Bosch MEW, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. AIDS Res Hum Retroviruses. 2008 Nov;24(11):1375–82.
56. Shepherd L, Souberbielle J-C, Bastard J-P, Fellahi S, Capeau J, Reekie J, et al. Prognostic value of vitamin D level for all-cause mortality, and association with inflammatory markers, in HIV-infected persons. J Infect Dis. 2014 Jul 15;210(2):234–43.
57. Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, Longenecker CT, Hsue P, So-Armah K, et al. Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the United States: 1999 to 2013. The American Journal of Cardiology. 2016 Jan;117(2):214–20.
58. Sinxadi PZ, McIlleron HM, Dave JA, Smith PJ, Levitt NS, Haas DW, et al. Plasma Efavirenz Concentrations Are Associated With Lipid and Glucose Concentrations: Medicine. 2016 Jan;95(2):e2385.
59. Choi AI, Lo JC, Mulligan K, Schnell A, Kalapus SC, Li Y, et al. Association of Vitamin D Insufficiency with Carotid Intima-Media Thickness in HIV-Infected Persons. Clinical Infectious Diseases. 2011 Apr 1;52(7):941–4.
60. Manion M, Hullsiek KH, Wilson EMP, Rhame F, Kojic E, Gibson D, et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. Ansari AA, editor. PLoS ONE. 2017 May 2;12(5):e0175517.

61. Dadabhai AS, Saberi B, Lobner K, Shinohara RT, Mullin GE. Influence of vitamin D on liver fibrosis in chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis of the pooled clinical trials data. *WJH*. 2017;9(5):278.
62. Tenforde MW, Yadav A, Dowdy DW, Gupte N, Shivakoti R, Yang W-T, et al. Vitamin A and D Deficiencies Associated With Incident Tuberculosis in HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy in Multinational Case-Cohort Study: JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2017 Jul;75(3):e71–9.
63. Dave JA, Cohen K, Micklesfield LK, Maartens G, Levitt NS. Antiretroviral Therapy, Especially Efavirenz, Is Associated with Low Bone Mineral Density in HIV-Infected South Africans. Williams BO, editor. *PLoS ONE*. 2015 Dec 3;10(12):e0144286.
64. Grupo de expertos de GeSIDA. Documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el VIH [Internet]. 2016.
65. Bolland MJ, Wang TKM, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):2721–31.
66. Stellbrink H-J, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15;51(8):963–72.
67. Tinago W, Cotter AG, Sabin CA, Macken A, Kavanagh E, Brady JJ, et al. Predictors of longitudinal change in bone mineral density in a cohort of HIV-positive and negative patients. *AIDS*. 2017 Mar 13;31(5):643–52.
68. Yin MT, Kendall MA, Wu X, Tassiopoulos K, Hochberg M, Huang JS, et al. Fractures after antiretroviral initiation: *AIDS*. 2012 Nov;26(17):2175–84.
69. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS*. 2003 Mar 7;17(4):513–20.

70. Klassen KM, Fairley CK, Kimlin MG, Hocking J, Kelsall L, Ebeling PR. Vitamin D deficiency is common in HIV-infected southern Australian adults. *Antivir Ther.* 2016;21(2):117–25.
71. Lerma-Chippirraz E, Güerri-Fernández R, Villar García J, González Mena A, Guelar Grinberg A, Montero MM, et al. Validation Protocol of Vitamin D Supplementation in Patients with HIV-Infection. *AIDS Res Treat.* 2016;2016:5120831.
72. Moyle GJ, Hardy H, Farajallah A, McGrath SJ, Kaplita S, Ward D. Changes in Bone Mineral Density After 96 Weeks of Treatment With Atazanavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir Plus Tenofovir DF/Emtricitabine in Treatment-Naive Patients With HIV-1 Infection: The CASTLE Body Composition Substudy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2015 Jan;68(1):40–5.
73. Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaud H, Rothenberg J, Kelesidis T, et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. *J Infect Dis.* 2015 Oct 15;212(8):1241–9.
74. Gyllensten K, Josephson F, Lidman K, Sääf M. Severe vitamin D deficiency diagnosed after introduction of antiretroviral therapy including efavirenz in a patient living at latitude 59 degrees N. *AIDS.* 2006 Sep 11;20(14):1906–7.
75. Ward BA, Gorski JC, Jones DR, Hall SD, Flockhart DA, Desta Z. The Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) Is the Main Catalyst of Efavirenz Primary and Secondary Metabolism: Implication for HIV/AIDS Therapy and Utility of Efavirenz as a Substrate Marker of CYP2B6 Catalytic Activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Jul 1;306(1):287–300.
76. Nylén H, Habtewold A, Makonnen E, Yimer G, Bertilsson L, Burhenne J, et al. Prevalence and risk factors for efavirenz-based antiretroviral treatment-associated severe vitamin D deficiency: A prospective cohort study. *Medicine.* 2016 Aug;95(34):e4631.
77. Avihingsanon A, Kerr SJ, Ramautarsing RA, Praditpornsilpa K, Sophonphan J, Ubolyam S, et al. The Association of Gender, Age, Efavirenz Use, and

- Hypovitaminosis D Among HIV-Infected Adults Living in the Tropics. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2015 Sep 28;32(4):317–24.
78. Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH, AIDS Clinical Trials Group A5142 Study Team. Bone Mineral Density Effects of Randomized Regimen and Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Selection from ACTG A5142. *HIV Clinical Trials*. 2013 Oct;14(5):224–34.
79. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone Mineral Density and Fractures in Antiretroviral-Naive Persons Randomized to Receive Abacavir-Lamivudine or Tenofovir Disoproxil Fumarate-Emtricitabine Along With Efavirenz or Atazanavir-Ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a Substudy of ACTG A5202. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jun 15;203(12):1791–801.
80. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JMAH, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):191–201.
81. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*. 2012 Apr;26(7):825–31.
82. Hamzah L, Jose S, Booth JW, Hegazi A, Rayment M, Bailey A, et al. Treatment-limiting renal tubulopathy in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *Journal of Infection*. 2017 May 1;74(5):492–500.
83. Rosenvinge MM, Gedela K, Copas AJ, Wilkinson A, Sheehy CA, Bano G, et al. Tenofovir-linked hyperparathyroidism is independently associated with the presence of vitamin D deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Aug;54(5):496–9.
84. Grigsby IF, Pham L, Gopalakrishnan R, Mansky LM, Mansky KC. Downregulation of Gnas, Got2 and Snord32a following tenofovir exposure of primary osteoclasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010 Jan;391(3):1324–9.

85. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Carlson AE, Mansky KC. Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles: Implications for bone mineral density loss. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010 Mar;394(1):48–53.
86. Havens PL, Kiser JJ, Stephensen CB, Hazra R, Flynn PM, Wilson CM, et al. Association of Higher Plasma Vitamin D Binding Protein and Lower Free Calcitriol Levels with Tenofovir Disoproxil Fumarate Use and Plasma and Intracellular Tenofovir Pharmacokinetics: Cause of a Functional Vitamin D Deficiency?. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Nov;57(11):5619–28.
87. Hsieh E, Fraenkel L, Han Y, Xia W, Insogna KL, Yin MT, et al. Longitudinal increase in vitamin D binding protein levels after initiation of tenofovir/lamivudine/efavirenz among individuals with HIV: *AIDS*. 2016 Jul;30(12):1935–42.
88. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015 Jun 27;385(9987):2606–15.
89. Quesada Gómez M, Heures N. Vitamina D libre: una determinación en aumento. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2019 Mar;11(1):30–4.
90. Fradinger E. Controversias en la medición de 25-hidroxivitamina D. *Actualizaciones en Osteología*. 2014;10(1):85-90.
91. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, Thamm M, Tian L, Merkel JM, et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017 Oct 1;173:117–21.
92. Binkley N, Sempas CT, for the Vitamin D Standardization Program (VDSP). Standardizing Vitamin D Assays: The Way Forward. *J Bone Miner Res*. 2014 Aug;29(8):1709–14.

93. Thienpont LM, Stepman HCM, Vesper HW. Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:41–9.
94. Burdette CQ, Camara JE, Nalin F, Pritchett J, Sander LC, Carter GD, et al. Establishing an Accuracy Basis for the Vitamin D External Quality Assessment Scheme (DEQAS). *J AOAC Int.* 2017 Sep 1;100(5):1277–87.
95. Durazo-Arvizu RA, Tian L, Brooks SPJ, Sarafin K, Cashman KD, Kiely M, et al. The Vitamin D Standardization Program (VDSP) Manual for Retrospective Laboratory Standardization of Serum 25-Hydroxyvitamin D Data. *J AOAC Int.* 2017 Sep 1;100(5):1234–43.
96. Herrick KA, Storandt RJ, Afful J, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Gahche JJ, et al. Vitamin D status in the United States, 2011–2014. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2019 Jul 1;110(1):150–7.
97. Carter GD, Berry J, Durazo-Arvizu R, Gunter E, Jones G, Jones J, et al. Hydroxyvitamin D assays: An historical perspective from DEQAS. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2018 Mar 1;177:30–5.
98. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Mar;21(1):89–116.
99. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: influence of vitamin D binding protein concentration. *Clin Chem.* 2012 Mar;58(3):543–8.
100. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):53–8.
101. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017 Mar 1;64:7–14.

102. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010 Jul;21(7):1151-4.
103. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Feb 1;104(2):234-40.
104. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2644-52.
105. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 May 12;303(18):1815-22.
106. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
107. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):558S-564S.
108. Fernández del Buey RM, Castro Barrio M, Martínez Gordillo N, Ruiz Sanz E. Hipovitaminosis D en la población anciana institucionalizada: variables asociadas y valoración geriátrica. *Gerokomos.* 2016 Dec;27(4):153-6.
109. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011 Jul;118(1):197-8.
110. Bess Dawson-Hughes, MD. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment [Internet]. UpToDate [cited 2021 Jan 26]. Disponible en: [uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment](https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment)
111. EACS Guidelines [Internet]. [cited 2021 Jan 30]. Disponible en: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

112. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización 2020) [Internet]. 2020.
113. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007 Jan;46(1):42-4.
114. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):394-415.
115. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, Redman C, Bodenner D. Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D. *J Am Med Dir Assoc*. 2007 Feb;8(2):71-5.
116. Ilahi M, Armas LAG, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):688-91.
117. Arenal JMC, Cortes GB, Fustero JZ, Cortes VB. Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. *Medicina general*. 2019;8(2):5.
118. Brandi ML, Minisola S. Calcidiol [25(OH)D3]: from diagnostic marker to therapeutical agent. *Current Medical Research and Opinion*. 2013 Nov 1;29(11):1565-72.
119. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012 Jun 1;95(6):1357-64.
120. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int*. 2018 Aug 1;29(8):1697-711.
121. Thompson GR, Lewis B, Booth CC. Absorption of vitamin D3-3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. *J Clin Invest*. 1966 Jan 1;45(1):94-102.

122. Davies M, Mawer EB, Krawitt EL. Comparative absorption of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in intestinal disease. *Gut*. 1980 Apr 1;21(4):287–92.
123. Vieth R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J Nutr*. 2006 Apr;136(4):1117–22.
124. Aguilar Shea AL, Muñoz Moreno-Arrones O, Palacios Martínez D, Vaño-Galván S. Vitamina D para la práctica diaria. *Semergen*. 2020 Sep 1;46(6):406–10.
125. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3430–5.
126. Russo S, Carlucci L, Cipriani C, Ragno A, Piemonte S, Fiacco RD, et al. Metabolic Changes Following 500 µg Monthly Administration of Calcidiol: A Study in Normal Females. *Calcif Tissue Int*. 2011 Jun 24;89(3):252.
127. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D3 and calcifediol. *Bone*. 2014 Feb 1;59:14–9.
128. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1109–51.
129. Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatrica*. 2011;100(9):1195–9.
130. Khaw K-T, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jun;5(6):438–47.
131. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents severe falls in elderly community-dwelling women: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Aging Clin Exp Res*. 2005 Apr 1;17(2):125–32.

132. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. *Osteoporos Int.* 2002 Mar;13(3):257–64.
133. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2017 Dec 1;5(12):986–1004.
134. Manson JE, Mora S, Cook NR. Marine n-3 Fatty Acids and Vitamin D Supplementation and Primary Prevention. Reply. *N Engl J Med.* 2019 May 9;380(19):1879–80.
135. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Dec;46(12):1852–7.
136. Ginde AA, Blatchford P, Breese K, Zarrabi L, Linnebur SA, Wallace JL, et al. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Mar;65(3):496–503.
137. Trivedi DP. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003 Mar 1;326(7387):469–469.
138. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2018 Nov 1;6(11):847–58.
139. Teixeira N do SCC de A, Pereira B de M, Oliveira IKF, Lima CHR, Carvalho CMRG de, Nunes IF de OC, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on HIV-infected adults: a systematic review. *Nutrición Hospitalaria.* 2019 Oct;36(5):1205–12.

140. Stallings VA, Schall JI, Hediger ML, Zemel BS, Tuluc F, Dougherty KA, et al. High-dose Vitamin D3 Supplementation in Children and Young Adults with HIV: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015 Feb;34(2):e32–40.
141. Eckard AR, O’Riordan MA, Rosebush JC, Lee ST, Habib JG, Ruff JH, et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antivir Ther*. 2017;23(4):315–24.
142. Zittermann A. The Biphasic Effect of Vitamin D on the Musculoskeletal and Cardiovascular System. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017:1–11.
143. Longenecker CT, Hileman CO, Carman TL, Ross AC, Seydafkan S, Brown TT, et al. Vitamin D supplementation and endothelial function in vitamin D deficient HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled trial. *Antivir Ther*. 2012;17(4):613–21.
144. Eckard AR, Raggi P, O’Riordan MA, Rosebush JC, Labbato D, Chahroudi A, et al. Effects of vitamin D supplementation on carotid intima-media thickness in HIV-infected youth. *Virulence*. 2018 Dec 31;9(1):294–305.
145. Overton ET, Chan ES, Brown TT, Tebas P, McComsey GA, Melbourne KM, et al. Vitamin D and Calcium Attenuate Bone Loss With Antiretroviral Therapy Initiation: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jun 16;162(12):815.
146. Havens PL, Stephensen CB, Van Loan MD, Schuster GU, Woodhouse LR, Flynn PM, et al. Vitamin D3 Supplementation Increases Spine Bone Mineral Density in Adolescents and Young Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection Being Treated With Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Jan 6;66(2):220–8.
147. Rovner AJ, Stallings VA, Rutstein R, Schall JI, Leonard MB, Zemel BS. Effect of high-dose cholecalciferol (vitamin D3) on bone and body composition in children and young adults with HIV infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2017 Jan;28(1):201–9.
148. Eckard AR, O’Riordan MA, Rosebush JC, Ruff JH, Chahroudi A, Labbato D, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Bone Mineral Density and Bone

- Markers in HIV-Infected Youth: *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017 Dec;76(5):539–46.
149. McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, Swindells S, Hogg E, Alston-Smith B, et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS*. 2007 Nov 30;21(18):2473–82.
150. Mondy K, Powderly WG, Claxton SA, Yarasheski KH, Royal M, Stoneman JS, et al. Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Apr 1;38(4):426–31.
151. Bañón S, Rosillo M, Gómez A, Pérez-Elias MJ, Moreno S, Casado JL. Effect of a monthly dose of calcidiol in improving vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in HIV-infected patients. *Endocrine*. 2015 Jun;49(2):528–37.
152. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Consejería de Salud de la Región de Murcia. Población por Áreas de Salud y Zonas de Salud. [Internet]. [cited 2021 Feb 17].
153. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):439–43.
154. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001 Aug;22(4):477–501.
155. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jul;84(1):18-28
156. Poowuttikul P, Thomas R, Hart B, Secord E. Vitamin D Insufficiency/Deficiency in HIV-Infected Inner City Youth. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014 Sep 1;13(5):438–42.

157. Wasserman P, Rubin DS. Highly prevalent vitamin D deficiency and insufficiency in an urban cohort of HIV-infected men under care. *AIDS Patient Care STDS*. 2010 Apr;24(4):223–7.
158. Eckard AR, Judd SE, Ziegler TR, Camacho-Gonzalez AF, Fitzpatrick AM, Hadley GR, et al. Risk factors for vitamin D deficiency and relationship with cardiac biomarkers, inflammation and immune restoration in HIV-infected youth. *Antivir Ther*. 2012;17(6):1069–78.
159. Theodorou M, Sersté T, Van Gossum M, Dewit S. Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV-infected patients. *Clin Nutr*. 2014 Apr;33(2):274–9.
160. Guidi M, Foletti G, McLaren P, Cavassini M, Rauch A, Tarr PE, et al. Vitamin D time profile based on the contribution of non-genetic and genetic factors in HIV-infected individuals of European ancestry. *Antivir Ther*. 2015;20(3):261–9.
161. Aziz M, Livak B, Burke-Miller J, French AL, Glesby MJ, Sharma A, et al. Vitamin D insufficiency may impair CD4 recovery among Women’s Interagency HIV Study participants with advanced disease on HAART. *AIDS*. 2013 Feb 20;27(4):573–8.
162. Ross AC, Judd S, Kumari M, Hileman C, Storer N, Labbato D, et al. Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals. *Antivir Ther*. 2011;16(4):555–63.
163. Gedela K, Edwards SG, Benn P, Grant AD. Prevalence of vitamin D deficiency in HIV-positive, antiretroviral treatment-naïve patients in a single centre study. *Int J STD AIDS*. 2014 Jun;25(7):488–92.
164. Martínez E, Jódar Gimeno E, Reyes García R, Carpintero P, Casado JL, del Pino Montes J, et al. Documento de consenso: Recomendaciones para el manejo de la enfermedad ósea metabólica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Apr 1;32(4):250–8.
165. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit–risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*. 2010 Jul 1;21(7):1121–32.

166. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, et al. Oral supplementation with 25(OH)D₃ versus vitamin D₃: Effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(1):160–9.
167. Meekins ME, Oberhelman SS, Lee BR, Gardner BM, Cha SS, Singh RJ, et al. Pharmacokinetics of daily versus monthly vitamin D₃ supplementation in non-lactating women. *Eur J Clin Nutr*. 2014 May;68(5):632–4.
168. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):981–8.
169. Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, Cipriani C, Fossi C, Franceschelli F, et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. *Osteoporos Int*. 2017 Nov;28(11):3239–49.
170. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D₃ and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Nov;164:205–8.
171. Vaes AMM, Tieland M, de Regt MF, Wittwer J, van Loon LJC, de Groot LCPGM. Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults. *Clin Nutr*. 2018 Jun;37(3):808–14.
172. Biondi P, Pepe J, Biamonte F, Occhiuto M, Parisi M, Demofonti C, et al. Oral calcidiol is a good form of vitamin D supplementation. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(2):207–8.
173. Iolascon G, Moretti A, de Sire A, Calafiore D, Gimigliano F. Effectiveness of Calcifediol in Improving Muscle Function in Post-Menopausal Women: A Prospective Cohort Study. *Adv Ther*. 2017 Mar;34(3):744–52.
174. Gonnelli S, Tomai Pitinca MD, Camarri S, Lucani B, Franci B, Nuti R, et al. Pharmacokinetic profile and effect on bone markers and muscle strength of two daily dosage regimens of calcifediol in osteopenic/osteoporotic postmenopausal women. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Jan 28;

175. Ojeda López R, Esquivias de Motta E, Carmona A, García Montemayor V, Berdud I, Martín Malo A, et al. Correction of 25-OH-vitamin D deficiency improves control of secondary hyperparathyroidism and reduces the inflammation in stable haemodialysis patients. *Nefrología (English Edition)*. 2018 Jan 1;38(1):41–7.
176. Sprague SM, Crawford PW, Melnick JZ, Strugnell SA, Ali S, Mangoo-Karim R, et al. Use of Extended-Release Calcifediol to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3 and 4 Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2016;44(4):316-325
177. Reed JS, Meredith SC, Nemchausky BA, Rosenberg IH, Boyer JL. Bone disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology*. 1980 Mar;78(3):512–7.
178. Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, Goldberg MJ, Bitman W, Wolfe HJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology*. 1982 Jul;83(1 Pt 1):97–102.
179. Francis RM, Peacock M, Storer JH, Davies AE, Brown WB, Nordin BE. Calcium malabsorption in the elderly: the effect of treatment with oral 25-hydroxyvitamin D3. *Eur J Clin Invest*. 1983 Oct;13(5):391–6.
180. Noe S, Heldwein S, Pascucchi R, Oldenbüttel C, Wiese C, von Krosigk A, et al. Cholecalciferol 20 000 IU Once Weekly in HIV-Positive Patients with Low Vitamin D Levels: Result from a Cohort Study. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2017 Aug;16(4):315–20.
181. Laiz A, Malouf J, Marin A, Longobardi V, de Caso J, Farrerons J, et al. Impact of 3-monthly vitamin D supplementation plus exercise on survival after surgery for osteoporotic hip fracture in adult patients over 50 years: A pragmatic randomized, partially blinded, controlled trial. *J Nutr Health Aging*. 2017 Apr 1;21(4):413–20.
182. Merino JL, Teruel JL, Fernández-Lucas M, Villafruela JJ, Bueno B, Gomis A, et al. Effects of a Single, High Oral Dose of 25-Hydroxycholecalciferol on the Mineral Metabolism Markers in Hemodialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2015;19(3):212–9.

183. Pedrera JD, Canal ML, Carvajal J, Postigo S, Villa LF, Hernández ER, et al. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *European Journal of Clinical Investigation*. 2000;30(10):895-9.
184. Giacomet V, Vigano A, Manfredini V, Cerini C, Bedogni G, Mora S, et al. Cholecalciferol supplementation in HIV-infected youth with vitamin D insufficiency: effects on vitamin D status and T-cell phenotype: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials*. 2013 Apr;14(2):51-60.
185. Havens PL, Mulligan K, Hazra R, Flynn P, Rutledge B, Van Loan MD, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Response to Vitamin D3 Supplementation 50,000 IU Monthly in Youth with HIV-1 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):4004-13.
186. Childs KE, Fishman SL, Constable C, Gutierrez JA, Wyatt CM, Dieterich DT, et al. Short Communication: Inadequate Vitamin D Exacerbates Parathyroid Hormone Elevations in Tenofovir Users. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 Aug;26(8):855-9.
187. Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone*. 2004 Jul 1;35(1):312-9.
188. Sabin CA. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Medicine*. 2013 Nov 27;11(1):251.
189. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2010 May;88(5):441-50.
190. Fabre-Mersseman V, Tubiana R, Papagno L, Bayard C, Briceno O, Fastenackels S, et al. Vitamin D supplementation is associated with reduced immune activation levels in HIV-1-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014 Nov 28;28(18):2677-82.
191. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral

- therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog.* 2014 May 15;10(5):e1004078.
192. Stone B, Dockrell D, Bowman C, McCloskey E. HIV and bone disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2010 Nov 1;503(1):66–77.
193. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS.* 2006 Nov 14;20(17):2165–74.
194. Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, Knobel H, Avilés FF, Castro AS, et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun;28(6):1259-63.
195. Cervero M, Torres R, Agud JL, Alcázar V, Jurdado JJ, García-Lacalle C, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in Spanish treated HIV-infected patients. *PLOS ONE.* 2018 Apr 30;13(4):e0196201.
196. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez-Alvarez N, Rosales J, del Rio L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS.* 2010 Nov 27;24(18):2827–33.
197. Cauley JA. Defining Ethnic and Racial Differences in Osteoporosis and Fragility Fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Jul;469(7):1891–9.
198. Barrett-Connor E, Siris ES, Wehren LE, Miller PD, Abbott TA, Berger ML, et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res.* 2005 Feb;20(2):185–94.
199. Carr A, Grund B, Neuhaus J, Schwartz A, Bernardino JI, White D, et al. Prevalence and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment trial. *HIV Med.* 2015 Apr;16(0 1):137–46.
200. Mulligan K, Harris DR, Emmanuel P, Fielding RA, Worrell C, Kapogiannis BG, et al. Low Bone Mass in Behaviorally HIV-Infected Young Men on Antiretroviral Therapy: Adolescent Trials Network Study 021B. *Clin Infect Dis.* 2012 Aug 1;55(3):461–8.

201. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):861-8.
202. Silverman SL, Madison RE. Decreased incidence of hip fracture in Hispanics, Asians, and blacks: California Hospital Discharge Data. *Am J Public Health.* 1988 Nov;78(11):1482-3.

ANEXO 1

12. ANEXO 1



INFORME

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA DE MURCIA

En relación al estudio "**Estudio observacional Prospectivo para evaluar el cambio de las concentraciones de 25 hidroxí vitamina D en pacientes con infección por VIH tras inicio de tratamiento con calcifediol**", con código VITD-VIH-2017, que tiene como investigador principal al doctor Enrique Bernal Morell de la Sección de Enfermedades Infecciosas.

Le comunico que en su reunión celebrada el día 31 de mayo, este Comité ha considerado que la documentación aportada para que se efectúe en el Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII de Murcia, cumple satisfactoriamente la verificación de los requisitos establecidos para que pueda llevarse a cabo en este ámbito sanitario previa autorización de la Dirección del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, Área de Salud VII de Murcia.

Atentamente,

Murcia, a 31 de mayo de 2017

La Presidenta del CEIC

Inmaculada Selles Navarro

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
REINA SOFÍA DE MURCIA
COMITE ETICO DE
INVESTIGACION CLINICA

