

Universitat Autònoma De Barcelona

Departament de Medicina

1

Factores Asociados A Deficiencia De Vitamina D Y A Niveles Elevados De PTH En Pacientes Con Infección VIH Atendidos En Barcelona

Elisabet Lerma Chippirraz

Servei de Medicina Interna i Malalties Infeccioses

Hospital del Mar

Directores:

Dr. Adolf Díez Pérez

Dr. Hernando Knobel Freud

**Treball de Recerca
Linea de Recerca: Osteoporosis I Malalties
Metabòliques Òssies**

Barcelona, Septiembre de 2011

AGRADECIMIENTOS

Al Dr Knobel y la Dra González por brindarme la oportunidad de trabajar en aquello que me gusta y apoyarme día a día

Al Dr Diez por estar siempre que lo he necesitado, incluso en la distancia

A la DraGuelar, porque sin ella este estudio no habría sido posible

A las Dras Montero y Molas por toda la ayuda prestada y por los buenos momentos

Al Dr Mellibovsky por estar siempre ahí

A Teresa por estar dispuesta siempre a echar un cable

A mi familia (Tomás, Paquita, Mónica, Santi y Pol), porque sin ellos yo no hubiera llegado aquí

A Jorge que está siempre en los buenos y en los malos momentos y que a pesar de que existan tantos siglos, tantos mundos, tanto espacio...pudimos coincidir

Muchas gracias

ÍNDICE:

AGRADECIMIENTOS	2
ÍNDICE	4
RESUMEN / RESUM:	5
RESUMEN	6
RESUM	8
INTRODUCCIÓN / OBJETIVO GENERAL	10
Introducción	11
Objetivo General	17
MATERIAL Y MÉTODO	18
Pacientes y Métodos	19
Definiciones	20
Análisis Estadístico	21
RESULTADOS	22
Tabla No 1	25
Tabla No 2	26
Tabla No 3	27
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	34
PLANES FUTUROS DE INVESTIGACIÓN	36
BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN

RESUM

El déficit de vitamina D es un tema ampliamente revisado en pacientes con y sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana por su relación con enfermedad ósea, cardiovascular, metabólica, infecciosa, neoplásica e inmune.

El **Objetivo** del presente estudio es conocer la prevalencia y los factores asociados a deficiencia de vitamina D y a niveles elevados de paratohormona (PTH) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) atendidos en Barcelona.

Métodos: Estudio transversal de pacientes VIH en los que se determinó colecalciferol (25-OH- Vit.D3) y PTH, excluyendo a pacientes con insuficiencia renal, hepática y niveles plasmáticos anormales de calcio y/o fósforo. Se definió como insuficiencia una 25-OH vitamina D en plasma inferior a 20ng/ml, como deficiencia por debajo de 12 ng/ml, y como niveles altos de PTH los superiores a 65 pg/ml.

Resultados. Se incluyeron 566 pacientes, con una exposición a tenofovir del 56,4%. La prevalencia de vitamina D insuficiente fue del 71,2% y la deficiencia del 39,6% . La PTH se determinó en 228 casos, presentando niveles elevados 86 de ellos (37,7%). Los factores de riesgo ajustados de deficiencia de vitamina D fueron ser de raza no blanca y la morbilidad psiquiátrica, siendo la lipoatrofia, un factor protector. Los factores de riesgo independientes de niveles elevados de PTH fueron: Vitamina D<12 ng/ml: OR: 2,14 (IC95%: 1,19-3,82, p: 0,01) y la exposición a tenofovir: OR: 3,55 (IC95%: 1,62-7,7, p: 0,002).

Conclusiones. La prevalencia de deficiencia de vitamina D es alta en pacientes VIH incluso en zonas con alta exposición solar y se asocia a raza no blanca y a la morbilidad psiquiátrica, mientras que la lipoatrofia es un factor protector. Los niveles elevados de PTH se asocian a deficiencia de Vitamina D y a uso de tenofovir.

PALABRAS CLAVE: Vitamina D, Hormona Paratiroidea, Tenofovir

El dèficit de vitamina D és un tema ampliament revisat en pacients amb i sense infecció pel virus de la inmunodeficiència humana per la seva relació amb malaltia òsea, cardiovascular, metabòlica, infecciosa, neoplàsica i inmune.

L' **Objectiu** del present estudi és conèixer la prevalença i els factors associats a la deficiència de vitamina D i a nivells elevats de paratohormona (PTH) en pacients infectats pel virus de la inmunodeficiència humana (VIH) atesos a Barcelona.

Mètodes: Estudi transversal de pacients VIH en els que es va determinar colecalciferol (25-OH- Vit.D3) i PTH, excluint a pacients amb insuficiència renal, hepàtica i nivells plasmàtics anormals de calci i/o fòsfor. Es va definir com a insuficiència una 25-OH vitamina D inferior a 20ng/ml, com a deficiència per sota de 12 ng/ml, i nivells alts de PTH els superiors a 65 pg/ml.

Resultats. Es van incloure 566 pacients, amb una exposició a tenofovir del 56,4%. La prevalència de vitamina D insuficient va ser del 71,2% i la deficiència del 39,6% . La PTH es va determinar en 228 casos, presentant nivells elevats 86 d'ells (37,7%). Els factors de risc ajustats de deficiència de vitamina D van ser ésser de raça no blanca i la morbilitat psiquiàtrica, essent la lipoatòfia factor protector. Els factors de risc independents de nivells elevats de PTH van ser: Vitamina D<12 ng/ml: OR: 2,14 (IC95%: 1,19-3,82, p: 0,01) i l' exposició a tenofovir: OR: 3,55 (IC95%: 1,62-7,7, p: 0,002).

Conclusions. La prevalència de deficiència de vitamina D és alta en pacients VIH inclòs a zones amb alta exposició solar; els factors independents de deficiència van ser, la raça no blanca i la morbilitat psiquiàtrica, essent la lipoatròfia un factor protector. Els factors independents de nivells elevats de PTH van ser la deficiència de vitamina D y l'ús de tenofovir.

PARAULES CLAU: Vitamina D, Hormona Paratiroidea, Tenofovir

INTRODUCCIÓN

OBJETIVO GENERAL

INTRODUCCIÓN

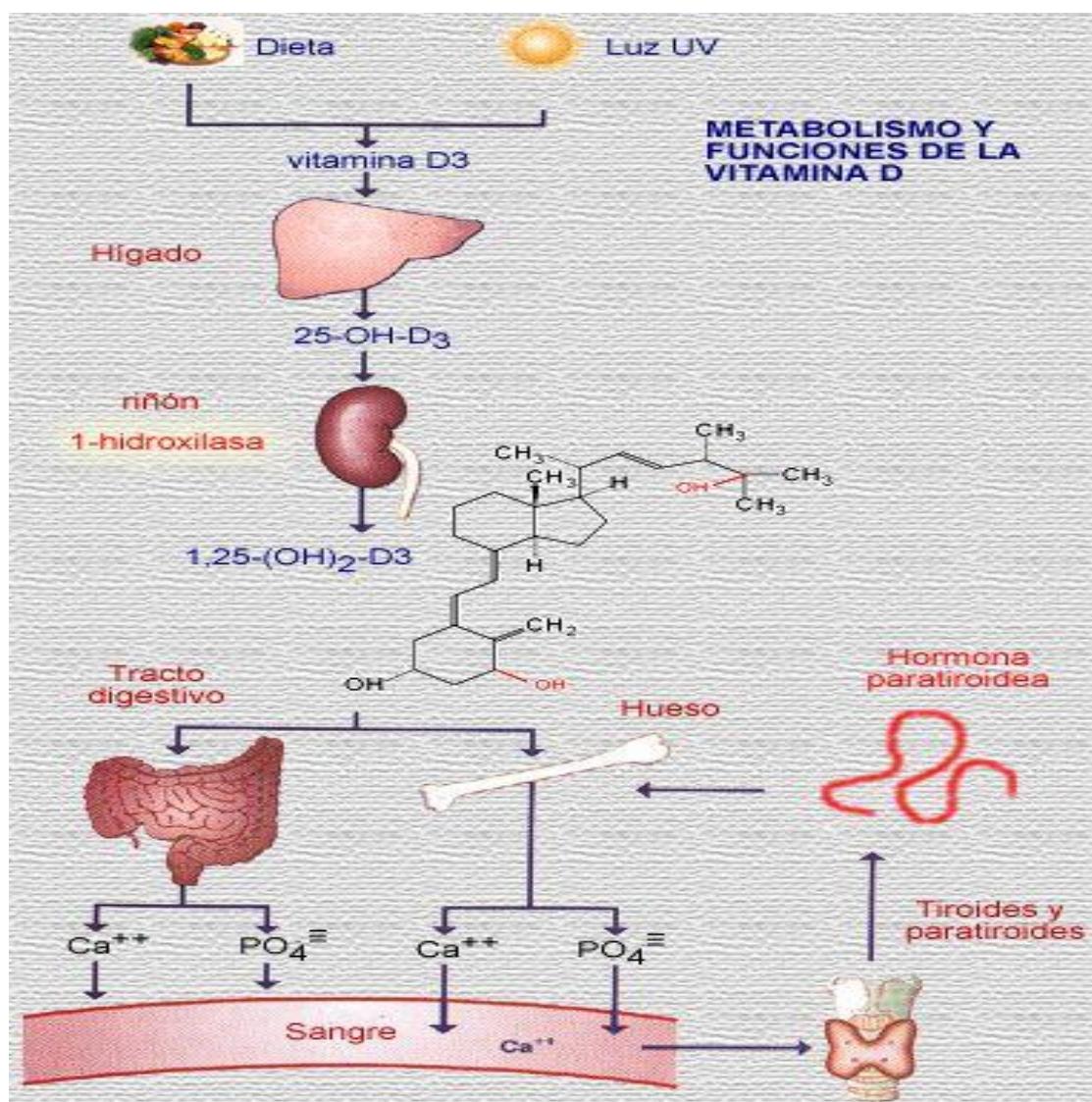
La vitamina D es una hormona esteroidea liposoluble, presente en la naturaleza en dos formas: vitamina D3 o colecalciferol, que se sintetiza en la piel tras exposición a rayos ultravioletas, pero también se puede encontrar en aceites de algunos pescados (salmón, caballa y arenque), en la yema de huevo o en el hígado ⁽¹⁾; y vitamina D2 o ergocalciferol (que deriva de la irradiación solar de los ergosteroles de las levaduras y, por ello se puede encontrar en las setas) ⁽²⁾

La vitamina D ingerida se incorpora a los quilomicrones, que, a su vez, son absorbidos en el sistema linfático para entrar en la circulación venosa. Dado que ambas formas de vitamina D son biológicamente inertes, requieren una primera hidroxilación en el hígado por la 25-D-hidroxilasa para formar 25-hidroxi-vitamina D (25OHD) ^(3,4). La siguiente hidroxilación se lleva a cabo en el riñón mediada por la 25(OH)-1alfa-hidroxilasa (CYP27B1-hidroxilasa) dando lugar a la forma activa de la vitamina D, la 1,25(OH)₂D

La 1,25(OH)₂D interacciona con los receptores nucleares de la vitamina D, presentes en intestino delgado, riñones y otros órganos y estimula la absorción intestinal de calcio ⁽⁵⁾ y fósforo. Sin ella solo se absorbería el 10-15% del calcio de la dieta, y el 60% del fósforo; en cambio, la vitamina D permite aumentar la absorción de ambos minerales hasta el 40 y 80% respectivamente.

La interacción de la vitamina D con los receptores del osteoblasto, estimula la expresión de una cascada que conduce a la maduración de los precursores del compartimento hematopoyético (preosteoclastos) para convertirse en osteoclastos maduros, que disuelven la matriz, movilizando calcio y otros minerales del hueso. En el riñón la 1,25(OH)₂D estimula la reabsorción de calcio del filtrado glomerular.

La vitamina D es, en realidad una hormona y no una vitamina. Presenta receptores en la mayoría de células y tejidos del organismo (6), lo que le confiere un amplio abanico de acciones biológicas, incluyendo inhibición de la proliferación celular, inducción de la diferenciación terminal, inhibición de la angiogénesis, estimulación de la producción de insulina, inhibición de la producción de renina o estimulación de la producción de catelicidina por parte de los macrófagos. Asimismo, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, regula su propia destrucción, favoreciendo la expresión de 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilasa, para metabolizar 25OHD y $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en formas hidrosolubles e inactivas



Se define el déficit de vitamina D, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7,8) como valores de 25(OH)D en plasma menores de 20ng/ml y como insuficiencia los valores entre 21 y 29ng/ml, considerando la suficiencia entre 30-100ng/ml. En varias de las cohortes revisadas, tales como EuroSIDA , se consideran como insuficiencia los niveles inferiores a 20ng/ml y déficit los menores a 12ng/ml (9). Nosotros adoptaremos la segunda definición al ser más adecuada a la población analizada en el presente estudio.

Una definición funcional del status óptimo de vitamina D es el nivel de 25 (OH)D al cual la secreción PTH queda suprimida, porque el estímulo máximo para la secreción de paratohormona es un bajo nivel sérico de calcio ionizado. En los adultos, múltiples exámenes demuestran que existe un “plateau” en la supresión de PTH cuando los niveles de 25(OH)D alcanzan aproximadamente los 30ng/ml. A pesar de ello, este valor sólo representa un valor promedio de la población, sin tener en cuenta el amplio rango de variaciones de los niveles de vitamina D. Hay individuos que con valores extremadamente bajos de 25(OH)D no presentan PTH baja y viceversa. Las variaciones genéticas representados por los polimorfismos de algunos genes en la vía metabólica de la vitamina D, explican algunas de las variedades interindividuales de las concentraciones de la 25(OH)D, especialmente los polimorfismos del enzima 7-dehidrocolesterol reductasa de la piel, la 25 hidroxilasa en el hígado, y la vitamina D binding-protein en la circulación (1)

De acuerdo con esta definición se estima que el 20-100% de los hombres y mujeres ancianos de US, Canadá y Europa, presentan déficit de vitamina D. La deficiencia de vitamina D es común en Australia, Oriente Medio, India, África y Sur América (10,11).

Se recomienda la medición de los niveles plasmáticos de 25(OH)D para medir el status de vitamina D_(12,13) al ser la forma mayoritaria en circulación y tener una vida media de 2 a 3 semanas, en comparación con la 1,25(OH)₂D cuya vida media es de aproximadamente 4 horas y circula en concentraciones mil veces inferior. Hay que tener en consideración que establecer unos valores de normalidad resulta complicado por la variabilidad de las diferentes técnicas₍₁₄₎, así como las diferencias de medición entre los diferentes laboratorios, siendo la forma más fiable la cromatografía de líquidos en tandem con la espectrometría de masas, dado que miden las formas 25-hidroxiladas tanto de la D₂ como de la D₃.

(1)

La principal causa de déficit de vitamina D deriva de una exposición inadecuada a la luz solar natural_(15,16), dado que es la fuente más importante para la adquisición de la misma y la cantidad que se puede obtener por dieta es reducida.

Así entre las causas de déficit de vitamina D se encuentran problemas relacionados con la síntesis de 25(OH) y con la absorción de la misma tales como: uso de protectores solares (los de factor 30 o superiores reducen la síntesis cutánea en más del 95%), color de la piel (individuos de pieles oscuras necesitan exposiciones solares de 3 a 5 veces más prolongadas para producir la misma cantidad de vitamina D que personas de pieles claras)₍₂₎; IMC >30 (relación inversamente proporcional entre niveles séricos de 25OH e IMC >30, dado que al tratarse de una vitamina liposoluble, queda secuestrada por la grasa corporal_(17,18)), síndromes de malabsorción lipídica y cirugía bariátrica, síndrome nefrótico o enfermedad renal, uso de determinados fármacos (anticonvulsivantes, tratamiento antiretroviral para VIH), enfermedades

granulomatosas crónicas (algunos linfomas, hiperparatiroidismos primarios, etc).

Asimismo, también influyen la localización geográfica, la hora del día a la que se produce la exposición solar, la estacionalidad (menores niveles en invierno), la edad avanzada (dado que no sólo disminuye la exposición solar, sino también la capacidad de la piel para producir vitamina D).

El déficit de vitamina D conlleva anomalías en el metabolismo óseo y la homeostasis del calcio y del fósforo, dado que disminuye la absorción intestinal de ambos minerales, provocando un aumento reactivo de los niveles de hormona paratiroides (PTH). El hiperparatiroidismo secundario así inducido, mantiene los niveles séricos de calcio a expensas de su movilización desde el hueso y aumenta la eliminación renal de fósforo. Este proceso produce disminución de la densidad mineral ósea, lo que se traduce en osteopenia y osteoporosis, y además, favorece la aparición de debilidad muscular ⁽²⁾.

La vitamina D es crucial para la salud del aparato locomotor ^(19,20) pero cada vez hay más evidencias que sugieren un papel de la misma en la prevención de enfermedades cardiovasculares, diabetes, procesos neoproliferativos y enfermedades inflamatorias. ⁽²¹⁾ Los efectos beneficiosos sobre la salud musculoesquelética empiezan a partir de niveles de vitamina D>30ng/ml⁽²²⁾, por lo que en individuos mayores a 50 años, serían recomendables unos aportes diarios de al menos 600-800UI/día, a pesar que para aumentar las concentraciones de vitamina D en plasma por encima de los 30ng/ml se pueden llegar a requerir aportes de al menos 1500-2000UI/día.

Los aportes de vitamina D en su forma nativa (colecalciferol o ergocalciferol) en la forma 25-hidroxilada, muy raramente causan toxicidad (aparición de síntomas a partir de niveles>150ng/ml), que se manifiesta con la aparición de

hipercalcemia y aumento de la excreción urinaria de calcio. No ocurre lo mismo cuando tratamos individuos con función renal conservada con la forma madura de la hormona, la 1,25 Vitamina D, que tiene un margen terapéutico estrecho.

Se recomienda el tratamiento con vitamina D en aquellos individuos con déficit, con una dosis de choque inicial de 50.000 UI/semanales de vitamina D2 o vitamina D3 durante 8 semanas (23) (ó equivalente de 6.000UI/día), seguido de dosis de mantenimiento de 1.500-2.000UI/día (24). En pacientes con obesidad y en aquellos en tratamiento con fármacos inductores enzimáticos hepáticos, que promueven el catabolismo de la vitamina D, es necesario realizar la reposición con dosis más altas.

En relación concretamente a los pacientes VIH aun no se han esclarecido las consecuencias de dicho déficit, ni tampoco los efectos que podría tener la corrección.

Además de ser esencial para la salud ósea, la vitamina D tiene una función reguladora del sistema inmunitario. Niveles bajos se han asociados a recuentos bajos de células CD4, un sistema inmunitario activado de manera anómala, la progresión de la infección por VIH (25), un riesgo más elevado de fallecer por cualquier otra causa (26) y mayor incidencia de signos prematuros de enfermedad cardiovascular (27).

En la cohorte EuroSIDA, se evaluaron los niveles de vitamina D en 2.000 pacientes identificando un déficit (vitamina D<20ng/ml) en el 67% de los casos (35.9% < a 12ng/ml y 31.1% entre 12.1 y 20ng/ml). Entre los factores de riesgo asociados a déficit de vitamina D se identificaron: la etnia no blanca, la edad (cada 10 años adicionales de edad), la estacionalidad (toma de muestras en primavera) y la latitud geográfica (vivir en el centro o norte de Europa) (9). A pesar

que en algunos estudios los pacientes VIH no han presentado diferencias significativas respecto al déficit de vitamina D en relación con la población general y que los factores de riesgo asociados a menores niveles son similares (28), hay que tener en cuenta que estos pacientes presentan un aumento de riesgo en determinadas patologías, en las que parece que también la vitamina D desempeña un papel. Asimismo los tratamientos antiretrovirales se han relacionado como factor de riesgo añadido a esas determinadas patologías y parece que también interfieren, como otros fármacos en el metabolismo de esta vitamina. Aunque en algunos estudios no se ha encontrado relación entre tratamiento antiretroviral y niveles de vitamina D (29), en la mayoría de la literatura se observa un mayor déficit en pacientes en tratamiento con efavirenz_(30,31,32) y tenofovir₍₃₃₎. Por lo tanto, en enfermos con infección por el VIH aun quedan interrogantes respecto a la vitamina D y un campo extenso por investigar.

OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este estudio fue conocer la prevalencia y los factores asociados a deficiencia de vitamina D y a niveles elevados de PTH en pacientes VIH atendidos en un Hospital Universitario de Barcelona, el Hospital del Mar. Asimismo se valoró la repercusión que dicho déficit podía presentar en relación a parámetros de metabolismo óseo, tales como fosfatasa alcalina, calcio y fósforo, metabolismo lipídico, así como en recuento de linfocitos CD4 y el efecto general de su reposición.

MATERIAL
MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se diseñó un estudio transversal que incluyó pacientes con infección VIH mayores de 18 años, con y sin tratamiento anitretroviral, con un mínimo de dos determinaciones de 25OH vitamina D y al menos una de PTH, entre agosto de 2010 y agosto de 2011, elegidos al azar del conjunto de pacientes controlados en dos dispensarios de la unidad de Enfermedades Infecciosas de un Hospital de tercer nivel ubicado en Barcelona (Hospital del Mar).

En el periodo en el que se realizó el reclutamiento de pacientes se identificaron 566 pacientes con determinaciones de vitamina D. Se eligió como valor de referencia el valor menor de las determinaciones de las que se dispusiera en cada paciente; de ellos 228 tenían también mediciones de PTH. Se excluyeron del estudio los pacientes con insuficiencia renal, definida como filtrado glomerular estimado $<30\text{ml/min}$, insuficiencia hepática calculada según ChildPugh C y niveles plasmáticos anormales de calcio y/o fósforo plasmático (para los valores definidos del Laboratori de Referencia de Catalunya: Ca 8.5-10.5mg/dl y P: 2.5-4.8mg/dl).

Se determinó la vitamina 25-OH-D3, mediante Inmunoensayoquimioluminescente competitivo (CLIA) y la PTH mediante Inmunoensayoquimioluminescente secuencial en fase sólida.

Se determinó carga viral para VIH mediante PCR a tiempo real CovasTaiman 48 (Roche), con un límite de detección de 40 copias/ml.

Desde la primera muestra de vitamina D se repitieron determinaciones entre los 3-6 meses y el año, incluyendo en el control analítico controles de fosfatasa, alcalina, calcio, fósforo, PTH, colesterol, recuento de CD4 y CD8, así como de carga viral de VIH.

En todos los pacientes se recogieron, procedentes de la historia clínica, variables socio-demográficas (edad, sexo, raza), antropométricas (talla, peso e índice de masa corporal (IMC)), existencia de comorbilidades como infección por virus hepatotropos (hepatitis B y C), alteraciones metabólicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia), alteraciones neuropsiquiátricas y el consumo de tabaco. En relación al VIH se recogieron datos en relación al año de diagnóstico, linfocitos CD4 nadir, tratamiento antirretroviral y variables del mismo a lo largo de las sucesivas determinaciones de vitamina D, y el tiempo de exposición al mismo, así como categoría de VIH.

El inicio de suplementos de vitamina D dependió del médico tratante del paciente, siguiendo en general una pauta inicial de 16.000UI de calcifediol semanal, seguido de la misma dosis quincenal o mensual según la respuesta a la dosis inicial. Hubo además un porcentaje importante de falta de adherencia lo que limitó que se establecieran unas pautas de tratamiento.

DEFINICIONES

Se definió como insuficiencia los niveles de 25-OH-vitamina D <20 ng/ml y como deficiencia los valores menores de 12 ng/ml.

Se definieron como niveles altos de PTH, las determinaciones por encima de 65 pg/ml.

Se definió como carga viral para VIH (VIH RNA) indetectable, los niveles inferiores a 40 copias/ml.

Se definieron como niveles óptimos de vitamina D, tras el inicio de los suplementos, los valores por encima de 30ng/ml y/o valores de PTH menores a

65pg/ml. Las mediciones se realizaron a los 3 y 6 meses desde el inicio del tratamiento con vitamina D.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para la comparación de proporciones se empleó la prueba exacta de Fisher.

Para las variables cuantitativas se utilizaron la T de Student y la U de Mann Whitney si las variables seguían una distribución normal o no respectivamente.

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística.

RESULTADOS

De los 1600 pacientes VIH que se controlan en nuestro centro, se incluyeron en el estudio 566 pacientes, de los cuales el 70.7% fueron hombres (400 hombres y 166 mujeres), el 84.8% de raza blanca(480, incluyendo entre los 86 no blancos, varias etnias) y la edad media fue de 46,4 años (DS: 9,5).

En relación al VIH la conducta de riesgo predominante para el contagio del virus fue la adicción a drogas por vía parenteral (288 pacientes (50,9%); el 36.5% fueron por relaciones homosexuales, el 18,3% por relaciones heterosexuales, y en el 11.7% no se disponía del dato o el paciente desconocía la vía de contagio.

De los 566 pacientes, sólo 17 no estaban en tratamiento antiretroviral; la mediana de tiempo de exposición al TAR fue de 8,9 años (4,9-11,7); con una mediana de CD4 nadir de 156 células/mm³ (49-269). En el momento de las mediciones de vitamina D, el 87% (492) de los pacientes presentaban carga viral para VIH indetectable con una mediana de CD4 DE 537células/mm³. De los pacientes en terapia antiretroviral el 56.4% (319), presentaban exposición a tenofovir, el 20.3% (115) a abacavir 115 (20,3%) y un 80% (453) a inhibidores de proteasa.

La prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue del 71,2% (403 pacientes) y la deficiencia del 39,6% (224 pacientes). La PTH se determinó en 228 casos, de los cuales 86 pacientes (37,7%) presentaron niveles elevados.

Los factores de riesgo ajustados para la deficiencia de Vit D se exponen en a Tabla 1, fueron: la raza, pacientes no blancos: OR: 3,18 (IC 95%:1,49-6,78; P:0,003) y la co-morbilidad psiquiátrica: 1,5 (IC95%: 1,03-2,18; P: 0,003); siendo la presencia de lipoatrofia factor protector: 0,67 (IC95%: 0,46-0,99, p: 0,05). Los factores de riesgo independientes de niveles elevados de PTH (Tabla 2) fueron: Vitamina D < 12 ng/ml: OR: 2,14 (IC95%: 1,19-3,82, p: 0,01) y la exposición a

tenofovir: OR: 3,55 (IC95%: 1,62-7,7, p: 0,002). Los niveles elevados de PTH se asociaron al uso de tenofovir tanto con deficiencia de vitamina D (59,6%) como sin ella (42,3%), siendo la diferencia significativa en los pacientes no expuestos a tenofovir (Tabla 3).

No se asociaron con alteración en la vitamina D ni en la PTH: la edad, el sexo, el IMC, la dislipemia, la diabetes, la co-infección por VHB o VHC, el tiempo de TAR, la exposición a inhibidores de proteasa, el recuento de CD4 nadir y actual ni la carga viral para VIH indetectable.

	Análisis Univariado		Análisis ajustado	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
No caucásico	3,52 (1,69-7,3)	0,0001	3,18 (1,49-6,78)	0,003
Co-morbilidad psiquiátrica	1,48 (1,02-2,15)	0,004	1,5 (1,03-2,18)	0,003
Lipoatrofia	0,68 (0,46-1)	0,05	0,67 (0,46-0,99)	0,05

Tabla 1. Factores de riesgo de deficiencia Vit D < 12 ng/ml.

	Análisis Univariado		Análisis ajustado	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Exposición tenofovir	3,35 (1,86-6,02)	0,0001	3,55 (1,62-7,7)	0,002
Vitamina D< 12 ng/ml	2,2 (1,26-3,82)	0,007	2,14 (1,19-3,82)	0,01
Exposición abacavir	0,48 (0,23-0,98)	0,04	0,87 (0,33-2,31)	0,7

Tabla 2. Factores asociados a PTH elevada (PTH > 65 pg/ml)

	Deficit Vitamina D (<12ng/ml)		No deficit de Vitamina D (> 12 ng/ml)		P	P
	Tenofovir (n:52) A	No Tenofovir (n:33) B	Tenofovir (n:78) C	No Tenofovir (n:65) D	A Vs B	A Vs C
PTH> 65pg/ml	31 (59,6%)	11(33,3%)	33 (42,3%)	11 (16,9%)	p: 0,002	p: 0,07
Mediana PTH pg/ml	76 (52,5-105,5)	47 (31,5-75)	52 (35-90)	40 (26-57)	p: 0,001	p: 0,007

Tabla 3. Interacción entre exposición a tenofovir y deficiencia de vitamina D con niveles de PTH.

DISCUSIÓN

Es bien conocido que los pacientes VIH tienen una menor masa ósea, que se agrava con el uso de TAR, aumentando el descenso de la misma especialmente durante el primer año de tratamiento, por lo que el cribado de vitamina D, así como la administración de suplementos podrían ser beneficiosos al iniciar el tratamiento antiretroviral⁽³³⁾.

En nuestro estudio demostramos una alta prevalencia de déficit de vitamina D en los pacientes VIH, sin encontrar asociaciones con la edad, el sexo, el IMC, la dislipemia, la diabetes, la infección por VHB o VHC, el tiempo de TAR, la exposición a inhibidores de proteasa, el recuento de CD4 nadir y actual, ni la carga viral para VIH indetectable.

Seleccionamos al azar un grupo de pacientes con características epidemiológicas representativas de la población VIH en Catalunya⁽³⁶⁾, excepto por el hecho que en la actualidad la principal vía de contagio es la sexual, especialmente en el colectivo de hombres que tiene sexo con hombres⁽³⁷⁾; en los pacientes incluidos en nuestro estudio, la vía de transmisión prevalente fue el contagio por adicción a drogas vía parenteral (50.9%). La explicación a este hecho radica en dos factores: el primero es que somos centro de referencia de una población con una importante tasa de marginalidad y una alta prevalencia de drogadicción. El segundo es que hay una bolsa importante de pacientes que se contagian en los años '80, que han sobrevivido y que siguen siendo controlados en consultas. A pesar de ello también se ha observado un aumento de los diagnósticos en el colectivo de hombres que mantienen sexo con otros hombres, en los últimos años.

Como factores de riesgo para el déficit de vitamina D se han identificado en los diferentes estudios realizados, la raza (mayor déficit en no blancos)^(28, 34, 35), la

estacionalidad (34,35), el sobrepeso (34), los CD4 nadir menores a 200 células/mm³ (26,35), y el uso de determinados antirretrovirales, especialmente efavirenz (28,30,32,34,35).

Los factores de riesgo ajustados para la deficiencia de Vit D en nuestro estudio fueron la raza, pacientes no blancos: OR: 3,18 (IC 95%: 1,49-6,78; P: 0,003) y presentar co-morbilidad psiquiátrica: 1,5 (IC95%: 1,03-2,18; P: 0,03). La presencia de lipoatrofia resultó factor protector: 0,67 (IC95%: 0,46-0,99, p: 0,04). En la mayoría de estudios la raza no blanca, especialmente los pacientes afro-americanos se han relacionado con un mayor déficit de vitamina D que los pacientes de raza blanca (28, 34), debido a que su pigmentación les confiere una protección innata que provoca la necesidad de una exposición solar de 3 a 5 veces más prolongada para sintetizar la misma cantidad de vitamina D (38). La existencia de comorbilidad psiquiátrica ha mostrado implicaciones en otros trabajos; los pacientes psiquiátricos suelen presentar una menor exposición solar y dietas más pobres (39), lo que explicaría su déficit. En un estudio realizado en Hamburgo se relaciona el déficit de vitamina D en un paciente psicótico con un hiperparatiroidismo secundario y la consecuente fractura osteopórotica (40). La pregunta en relación a la vitamina D y la patología psiquiátrica es si es causa o consecuencia (41), lo que abre la discusión de la necesidad de suplementación en estos pacientes.

Como último factor, que resultó protector para el déficit de vitamina D, se identificó la lipoatrofia. La vitamina D es una vitamina liposoluble. El hecho de presentar lipoatofia podría favorecer la falta de acúmulo de dicha vitamina en la grasa corporal y por lo tanto, mayores niveles de la misma en circulación. Hay estudios en los que sí se identifica la lipoatofia como causa de déficit de

vitamina D, multiplicando el riesgo de niveles inadecuados por tres (42), contra otros estudios en los que la lipoatrofia no ha demostrado ninguna relación con la vitamina D (43).

En el análisis incluimos no sólo la vitamina D, sino también la PTH. La hormona paratiroidea es un polipéptido secretado por la glándula paratiroides, cuya función es mantener los niveles de calcio intercelular, promoviendo la liberación de calcio desde el hueso, aumentando su absorción intestinal y su reabsorción en el túbulo renal y estimulando la excreción renal de fósforo. El déficit de vitamina D provoca un hiperparatiroidismo secundario (44) y una pérdida de masa ósea, lo que se traduce en fracturas osteoporóticas, defectos de mineralización, osteomalacia y debilidad muscular (45). Los suplementos de calcio y vitamina D han demostrado que revierten el hiperparatiroidismo secundario (46).

Identificamos como factores de riesgo independientes de niveles elevados de PTH: Vitamina D < 12 ng/ml: OR: 2,14 (IC95%: 1,19-3,82, p: 0,01) y la exposición a tenofovir: OR: 3,55 (IC95%: 1,62-7,7, p: 0,002). Los niveles elevados de PTH se asociaron al uso de tenofovir tanto con deficiencia de vitamina D (59,6%) como sin ella (42,3%), siendo la diferencia significativa en los pacientes no expuestos a tenofovir. La exposición a tenofovir (Viread®, Truvada®, Atripla®), se ha relacionado con un descenso modesto pero consistente de la densidad mineral ósea (1-2%). La relevancia clínica de este efecto aún se desconoce dado que no se han realizado estudios con una muestra suficientemente importante para valorar la incidencia del riesgo de fractura. En algunos trabajos se identifica la relación entre tenofovir y el aumento de la PTH. Como en nuestro estudio, hay un artículo español (47) en el que se comparan los niveles de PTH en pacientes “naïve” que inician TAR con tenofovir/emtricitabina vs

abacavir/lamivudina, objetivando un aumento progresivo de los niveles de parathormona desde la semana 4, que exceden los límites de normalidad a partir de la semana 24, sólo en los pacientes con tenofovir/emtricitabina, con niveles significativamente más elevados en aquellos pacientes con valores subóptimos de vitamina D. No se objetivan diferencias en otros parámetros analíticos relacionados con el metabolismo calcio-fósforo entre ambas ramas. La relación independiente y directa entre hiperparatiroidismo secundario y tenofovir e inversamente proporcional a los niveles de vitamina D se demuestran en otro estudio realizado en EUA (New York), en un grupo de pacientes con características superponibles a los nuestros, en cuanto a media de edad, raza y estado inmunológico en relación a la infección por VIH, en los que el uso de tenofovir no se relaciona directamente con niveles subóptimos de vitamina D, pero sí con aumento de PTH que es más relevante en los pacientes con déficit vitamínico (48). El mecanismo por el que el tenofovir provoca este efecto, se desconoce pero se presume que podría provocar un descenso en la absorción intestinal de calcio, como sucede con otros fármacos, lo que serviría de estímulo para la secreción de PTH. Asimismo se ha comprobado que los suplementos de vitamina D favorecen la normalización de la PTH en pacientes jóvenes tratados con tenofovir, independientemente de los valores basales de vitamina D (49).

Una de las limitaciones de nuestro estudio es la ausencia de análisis de la acción de efavirenz sobre la vitamina D, dado que se incluyó el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos como familia, sin especificar el fármaco concreto con el que se trató a los pacientes. En el análisis actual, sólo dispusimos de valores de PTH en un 40% de los pacientes, por razones de limitación del gasto. En la actualidad, dados los hallazgos, se ha

solicitado PTH a un porcentaje mayor, pendientes de extracción en controles sucesivos. Con estos nuevos datos esperamos tener información sobre el valor de la corrección de la vitamina D en relación a la PTH, en nuestros pacientes. La otra limitación del estudio es la falta de consenso en cuanto a las pautas de suplementos de vitamina D, dado que se llevaron a cabo diferentes métodos de corrección con la intención de ver la respuesta, así como la falta de adherencia de un grupo no despreciable de pacientes.

CONCLUSIONES

Demostramos que la prevalencia de vitamina D es alta en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana incluso en zonas en las que existe una elevada exposición solar.

Como factores de riesgo para el déficit identificamos la presencia de patología psiquiátrica y la raza (no blanca). Asimismo, como novedad respecto a otros estudios, encontramos que el hecho de presentar lipoatrofia se establecía como factor protector.

Además se determinó en una 40% de pacientes la hormona paratiroidea, encontrando niveles elevados en aquellos pacientes con déficit de vitamina D y en los expuestos a tenofovir, independientemente de los niveles de la hormona. Esto sugiere que la vitamina D modula la PTH y que probablemente, los suplementos puedan reducir estas anomalías en los pacientes con tratamiento antirretroviral.

Dada la relevancia que la vitamina D está adquiriendo en temas de metabolismo, enfermedad cardiovascular, respuesta inmune y enfermedad inflamatoria, quedan pendientes de respuesta preguntas relacionadas con la verdadera implicación de esta vitamina en la infección del VIH, así como la necesidad de tratar con vitamina D, a qué dosis y durante cuánto tiempo. La necesidad de tratamiento a los pacientes con PTH elevada y la relevancia clínica que esto puede tener. Valorar si ante la existencia de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes en tratamiento con tenofovir es preferible suplementar o cambiar el tratamiento por otro nucleósido, especialmente considerando que el tenofovir es un potente y ampliamente utilizado antirretroviral, por lo que toda información sobre los cofactores que pueden potenciar sus efectos secundarios es clínicamente relevante

PLANES FUTUROS
DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio revela la importante prevalencia del déficit de vitamina D en los pacientes VIH. Dado que se ha demostrado que el déficit de vitamina D tiene implicaciones clínicas relevantes a nivel óseo, metabólico, cardiovascular, psiquiátrico, inflamatorio e inmunitario, y que los pacientes con VIH parece que presentan, independientemente de su estatus vitamínico, un riesgo aumentado en el desarrollo de patologías relacionadas con estos campos, parece justificado realizar estudios que permitan definir, al menos, los siguientes puntos. Primero, la relevancia que el tratamiento antiretroviral y la evolución de la enfermedad puedan tener sobre la vitamina D y la PTH. Segundo, el valor clínico que tanto la vitamina D como la PTH representan en los pacientes VIH, en cuanto a riesgo de patología sobreañadida, así como progresión de la enfermedad y riesgo de mortalidad. Tercero, la necesidad de suplementación con vitamina D, la indicación y la dosificación en los pacientes VIH. Y último si sería lícito el inicio sistémico de suplementos en aquellos pacientes “naïve” en los que se indique tratamiento con tenofovir a fin de prevenir la aparición de efectos secundarios. Por todo lo expuesto, creemos que este estudio da origen a una línea de investigación con relevancia asistencial para nuestro centro hospitalario.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Tom D Thacher, Bart L.Clarke. Vitamin D Insufficiency. Mayo Clin Proc. 2011; 86(1):50-60
- 2 Michael F.Holick, Neil, C, Binkley , Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M.Gordon, David A.Hanley, Robert P. Haney. M.Hasssan Mural, Connie M.Weaver. Evaluation, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. J ClinEndocrinolMetab. July 2011; 96(7)
- 3 Holick MF. Vitamin D deficiency. N Eng J Med. 2007; 357:266-281
- 4 DeLuca H. Overview of General Physiologic Features and Functions of Vitamin D. Am J ClinNutr. 2004; 80(6): 1989S-1969S
- 5 Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A. New Insights into the Mechanisms of Vitamin D actions. J Cell Biochem 2003. 88:695-705
- 6 Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 471-478
- 7 World Health Organization Scientific Group on Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and Management of Osteoporosis: report of WHO scientific group. Geneva.
- 8 IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, Washington DC: The National Academy Press

9 Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, et al. Vitamin D and Clinical Disease Progression in HIV Infection: Results from the EuroSIDA study. Tenth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. November 7-11, 2010. Glasgow. Abstract 0413

10 Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy Elderly French Women living at home have Secondary Hiperparatiroidism and High Bone Turnover in Winter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1129-1133

11 Greene-Finstone LS, Berger C, de Groh M, Hanley DA, Hidiroglou N, Sarafin K, Poliquin S, Krieger J, Richards JB, Goltzman D. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian Adults: Biological, Environmental, and Behavioral Correlates. *Osteoporos Int.* 2011; 22:1389-1399

12 Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation and Clinical Application. *Ann Epidemiol.* 2009; 19:73-78

13 Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-Risk Assessment of Vitamin D Supplementation. *Osteoporos Int.* 2010; 21:1121-1132

14 Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS, Grebe SK. C-3 Epimers can Account for a significant proportion of total circulating 25-Hydroxyvitamin D in Infants, complicating accurate measurement and interpretation of Vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:3055-3061

- 15 Hollis BW. Circulating 25-Hydroxyvitamin D levels indicative of Vitamin D Sufficiency: Implications for Establishing a New Effective Dietary Intake Recommendation for Vitamin D. *J Nutr.* 2005; 135:317-322
- 16 Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sorensen OH. Vitamin D Status and its Adequacy in Healthy Danish Perimenopausal Women: Relationships to Dietary Intake, Sun Exposure and Serum Parathyroid Hormone. *Br J Nutr.* 2001; 86 (Suppl 1):91-103
- 17 Holick MF. Vitamin D Deficiency and Obesity and Health Consequences. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Oes.* 2006; 13: 412-418
- 18 Blum M., DolniKowsky G, Seyoum E, Harris SS; Booth SL; Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B. Vitamin D (3) in Fat Tissue. *Endocrine.* 2008; 33:90-94
- 19 Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term Vitamin D and calcium Supplementation on Body Sway and Secondary Hyperparathyroidism in Elderly Women. *J Bone Miner Res.* 2000; 15:1113-1118
- 20 Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A. Effects of a long-term Vitamin D and Calcium Supplementation on Falls and Parameters of Muscle Function in Community-Dwelling, Older Individuals. *Osteoporos Int.* 2009; 20:315-322
- 21 Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-81
- 22 Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowsky J. *Osteoporos Int.* 2010; 21:1121-1132

Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining Vitamin D Insufficiency. Lancet. 1998; 351: 805-806

23 SundeepKhosla. What Do We Tell Our Patients about Calcium and Vitamin D Supplementation?. J ClinEndocrinolMetab. Jan 2011; 961(1):69-71

24 El-Maouche D, Metha SH, Sutcliffe C, et al. Relation between vitamin D deficiency and bone mineral density and liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. First International Workshop on HIV and Aging. October 4-5, 2010. Baltimore

25 Saurabh Mehta, Edward Giovannucci et al, .Vitamin D Status Of HIV-infected Women and its Association with HIV Disease Progression, Anemia and Mortality. Plos One. 2010; vol5, I1, e8770

26 Choi AI, Lo JC, Mulligan K, Schenll A, Kalapus SC, et al. Association of Vitamin D Insufficiency with Carotid Intima-Media Thickness in HIV-Infected Persons. Clin Infect Dis. 2011 Jan27.

27 Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, Bush T, Brooks JT; the Study to Understand the History of HIV and AIDS Prevention in the Era of Effective Therapy (SUN) Investigators. Low vitamin D among HIV-infected adults, prevalence and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in US general population. Clin Infect Dis. 2011 Feb; 52(3):396-405

28 Individual Antiretrovirals not tied to Vitamin D Deficiency in London HIV Clinic. XVIII International AIDS Conference, July 18-23, 2010 Vienna

29 Fox J, Peters B, Prakash M, et al. Improvement in Vitamin D Deficiency Following Antiretroviral Regime Change: Results from the MONET Trial. AIDS Res Hum Retroviruses. 2011 Jan; 27(1):29-34

30 Michael Yin, Emily Stein. The Effects of TAR on Vitamin. Clin Infect Dis. Feb 2011

31 Armelle Pasquet, Nathalie Viget, Faiza Ajana, Xavier de la Tribonniere, et al. Vitamin D deficiency in HIV patients: associated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or efavirenz?. AIDS. 2011, vol 25(6)

32 Bone and Vitamin D at CROI 2011

33 Nicolas Muller, Christoph A. Fux, Bruno Ledergerber, et al. High Prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. AIDS 2010, 24:1127-1134

34 Tanya WIz, Kate Childs, Fowzia Ibrahim, maryPoulton, Chris B.Taylor, CajeF. Moniz and Frank Post. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. AIDS 2010, 24:1923-1928.

35 Caro Murillo AM, Gil Luciano A, Navarro Rubio G, Leal Naval M, Blanco Ramos JR; Cohorte de la Red de Investigación en SIDA (CoRIS). HIV Infection in different age groups: Potential implications for prevention. CoRIS Cohort Spain, 2004-2008. Med Clin (Barc). 2010 Apr 24; 134 (12):521-7

36 Folch Cinta, Casabona Jordi, Muñoz Rafael, González Victoria, Zaragoza Kati. Incremento en la prevalencia del VIH y en las conductas de riesgo asociadas en hombres que tiene sexo con hombres: 12 años de

encuestas de vigilancia conductual en Cataluña. Gac Sanit. 2010, 24:40-6, vol 4, num 10

37 Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet. 1982; 1:74-76

38 Koster JB, Künbauch BA. Vitamin D deficiency in psychiatric patients. Tijdschr Psychiatr. 2011; 53 (8) 561-5

39 Agorastos A, Weintraub A, Agorastos AD, Weideman K. Psychosis induced by vitamin D deficiency with secondary hyperparathyroidism and osteoporotic fractures. Gen Hosp Psychiatry. 2011 Jul 13

40 Parker G, Brotchie H. D for depression: any role for vitamin D?: Food for Thought. Acta Psychiatr Scand. 2011. Apr 12

42 Association of vitamin D deficiency with lipoatrophy amongst HIV patients in Windsor Ontario. First International Workshop on HIV and Aging. October 4-5, 2010. Baltimore. Abstract O_06

43 Hammond E, Mickinson E, Glendenning P, Williams R, Mallal S, Phillips E. Association between Vitamin D and Insulin is Independent of Lipoatrophy in HIV. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Jun 17

44 MD Zahirul Islam, Heli T. Viljakainen, Merja U.M. Kärkkäinen, Elisa Saarnio, Kalevi Laitinen, Christel Lamber-Allardt. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism during winter in pre-menopausal Bangladeshi and Somali Immigrant and Ethnic Finish women: association with forearm bone mineral density. Br J Nutr. 2011 Aug 9:1-7

45 Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug; 25(4):582-91

46 Gielen E, Boonen S, Vanderschueren D, Sinneasael M, Verstuyf A, Claessens F, Milisen K, Verschueren S. J Osteoporos 2011; 2011:875249. Epub 2011 Aug 25

47 Masiá M, Padilla S, Robledano C, López N, Ramos JM, Gutiérrez F. Early Changes in Parathyroid Hormone Concentrations in HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy with Tenofovir. AIDS Res Hum Retroviruses 2011 Jul 19. Epub ahead of print

48 Kathryn E. Childs, Sarah L. Fishman, Catherine Constable, Julio A. Gutierrez, Christina M. Wyatt, Douglas T. Dieterich, Michael P. Mullen, Andrea D. Branch

49 Vitamin D3 Supplementation Decreases Parathyroid Hormone (PTH) in HIV-Infected Youth Being Treated with Tenofovir-Containing Combination Antiretroviral Therapy: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Trial Adolescent Trials Network (ATN) study 063. CROI 2011 Boston March 29