

ALTA PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D EN PERSONAS INFECTADAS CON HIV ATENDIDAS EN UN CENTRO AMBULATORIO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MARÍA VANESA DURÁN, SOFÍA SABATO, DIEGO SÁNCHEZ THOMAS, DÉBORA GRECO, GUSTAVO LOPARDO

Fundación del Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI), Buenos Aires, Argentina

Resumen La hipovitaminosis D es frecuente en el mundo. Según estudios realizados entre 1987 y 2015, en Argentina la prevalencia fue > 40%. En personas con infección por HIV variaría entre 20 y 90%, pero en nuestro medio no se conoce con precisión. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de hipovitaminosis D en una cohorte de adultos con infección por HIV asistidos en forma ambulatoria en la ciudad de Buenos Aires. Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 814 sujetos mayores de 18 años HIV positivos con al menos una determinación de vitamina D. La mediana de edad fue 44 años (rango intercuartílico 21-80), 746 (91.6%) eran hombres y 813 (99.9%) recibían tratamiento antirretroviral. Se realizó análisis uni y multivariado para determinar asociación entre hipovitaminosis D y valores de CD4, carga viral para HIV y terapia antirretroviral. La prevalencia de hipovitaminosis D fue 79.7% (insuficiencia 34.2%, deficiencia 45.5%). No se encontró asociación con el uso de efavirenz o inhibidores de la proteasa ($p = 0.86$ en ambos casos), con el recuento de linfocitos CD4, ni con la carga viral plasmática ($p = 0.81$ y 0.74 , respectivamente). El presente estudio muestra que, en nuestro medio, la hipovitaminosis D es muy frecuente en personas con infección por HIV. Aun cuando no revela evidencia de relación con carga viral para HIV, estado inmune, ni tratamiento antirretroviral, es necesaria la búsqueda sistemática de hipovitaminosis D en esta población, en vista de la alta frecuencia de osteopenia y osteoporosis y el mayor riesgo de fracturas descripto en personas HIV positivas.

Palabras clave: vitamina D, prevalencia de hipovitaminosis D, infección HIV

Abstract *High prevalence of hypovitaminosis D in HIV-infected persons attending an outpatient clinic, Buenos Aires city.* Hypovitaminosis D is frequent worldwide. In Argentina, according to studies conducted between 1987 and 2015, prevalence was > 40% in the general population. In people living with HIV it may vary between 20 and 90%, but the prevalence in our environment is not known. Our objective was to determine the prevalence of hypovitaminosis D in a cohort of adults with HIV infection in the city of Buenos Aires. We analyzed retrospectively medical records of 814 HIV positive subjects older than 18 years with at least one determination of vitamin D. The median age was 44 years (interquartile range 21-80), 746 (91.6%) were men, and 813 (99.9%) were on antiretroviral treatment. Univariate and multivariate analyses were performed to determine the association of hypovitaminosis D with CD4 values, viral load for HIV, and antiretroviral therapy. The present study shows that, in our environment, hypovitaminosis D is very common in people with HIV infection. Although it does not reveal evidence of a relationship with viral load for HIV, immune status, or antiretroviral treatment, the systematic search for hypovitaminosis D is mandatory in this population, taking into account its high frequency and the increased risk of osteopenia, osteoporosis and fractures, as described in people with HIV.

Key words: vitamin D, hypovitaminosis D, HIV infection

La hipovitaminosis D es frecuente en el mundo. Un estudio realizado en población general de Argentina encontró que 43.3% de los sujetos evaluados presentaba niveles insuficientes o deficientes de vitamina D¹. Su prevalencia en personas viviendo con HIV no se conoce con precisión. De acuerdo a la literatura internacional, varía entre 20 y 90% según la población estudiada y la zona geográfica²⁻⁴.

La vitamina D participa en la homeostasis calcio-fósforo del organismo. Los depósitos provienen sobre todo de la síntesis cutánea de la hormona inducida por la radiación solar. Para ejercer sus acciones metabólicas necesita dos hidroxilaciones, por la 25-hidroxilasa en el hígado y la 1-hidroxilasa en el túbulo renal⁵. No solo está involucrada en la homeostasis del hueso, sino que también se la relaciona con diversos procesos, como enfermedades autoinmunes, síndrome metabólico, trastornos neurocognitivos y enfermedad cardiovascular.

La hipovitaminosis D es multicausal. Los factores asociados más frecuentes son el sexo femenino, la baja ingesta de vitamina D, la baja exposición solar, la obesidad, la pigmentación oscura de la piel, la malabsorción

Recibido: 7-III-2019

Aceptado: 9-V-2019

Dirección postal: María Vanesa Durán, FUNCEI, French 3085, 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: vanemed13@hotmail.com

ya la estacionalidad⁶. Además de los mencionados, se atribuyen a la infección por HIV factores de riesgo específicos como la activación inmune, la inflamación crónica y la actividad viral residual⁷. El tratamiento antirretroviral podría también influir. Los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI) han sido descritos como causa de hipovitaminosis D por su capacidad de inhibir la 1- α -hidroxilación y la 25- α -hidroxilación y por aumentar el catabolismo de la 25-OH-vitamina D, respectivamente. La deficiencia de vitamina D también podría estar relacionada con la progresión de la infección por HIV, la mortalidad y las enfermedades asociadas a sida⁸⁻¹⁰.

En población no infectada con HIV, la suplementación con vitamina D se ha asociado con mejoría en la densidad mineral ósea y la prevención de fracturas^{11, 12}.

El objetivo primario del presente estudio fue determinar la prevalencia de hipovitaminosis D en una cohorte de adultos viviendo con HIV en la ciudad de Buenos Aires. Los objetivos secundarios fueron evaluar la asociación entre hipovitaminosis D y el valor de linfocitos CD4, la carga viral plasmática para HIV, y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI), en particular con efavirenz.

Materiales y métodos

Fueron analizadas en forma retrospectiva las historias clínicas de 814 sujetos mayores de 18 años, con infección por HIV confirmada, en seguimiento en un centro ambulatorio especializado en enfermedades infecciosas de la ciudad de Buenos Aires, en el período enero 2008-diciembre 2016, con al menos una determinación de vitamina D, con o sin tratamiento antirretroviral (TARV). Fueron excluidos quienes recibían suplementos de vitamina D en el momento de la determinación o que presentaban enfermedades o tratamientos asociados a hipovitaminosis D, como insuficiencia hepática, o uso crónico de corticoides.

El TARV que recibían los pacientes fue registrado con el objetivo de analizar la eventual asociación del uso de efavirenz o IP con hipovitaminosis D.

Los datos que se recolectaron de las historias clínicas corresponden a la primera determinación de vitamina D, recuento de linfocitos CD4 y carga viral plasmática para HIV (el valor más cercano al momento de la determinación de vitamina D), edad, sexo, y TARV recibido en el momento de la determinación de vitamina D.

Todas las determinaciones de vitamina D fueron realizadas en el laboratorio del centro. Las muestras de sangre fueron recogidas en tubos *BD Vacutainer*, se las hizo coagular previo a la centrifugación y fueron procesadas en el día. Se determinó 25(OH)-vitamina D cuantitativa a partir de suero utilizando el principio de medición por quimioluminiscencia (*Kit ADVIA Centaur Vitamin D Total*, autoanalizador ADVIA Centaur XP SIEMENS, calibrador *Vit D Quality control*, 2 niveles de control SIEMENS), Wittelsbacherpl. 2, 80333 Munich, Alemania.

Los resultados de las determinaciones de 25(OH)-vitamina D fueron estratificados en tres grupos según los valores de referencia empleados por el laboratorio: valor normal (≥ 30 ng/ml), valor insuficiente (20-30 ng/ml) y valor deficiente (< 20

ng/ml). Los valores de linfocitos CD4 fueron clasificados en $< 200/\text{mm}^3$, 200-500/ mm^3 y > 500 mm^3 . Los valores de carga viral plasmática para HIV fueron clasificados en < 200 copias/ml y ≥ 200 copias/ml.

Se utilizó estadística descriptiva y test de Chi cuadrado para comparar proporciones, programa SPSS, versión 15.0. Se realizó análisis uni y multivariado para determinar asociación entre valores de linfocitos CD4, carga viral para HIV y TARV con hipovitaminosis D.

Resultados

La mediana de edad de los 814 sujetos incluidos en el estudio fue 44 años (RIC 21-80). El 91.6% (n = 746) eran hombres. El 99.9% (n = 813) estaban recibiendo TARV, el 40.7% (n = 331) recibía efavirenz y el 41.0% (n = 334) un IP. El 77.5% tenía valores de linfocitos CD4 > 500 mm^3 , 21.1% entre 200 y 500 mm^3 y 1.4% < 200 mm^3 . El 91.5% (n = 745) tenía carga viral plasmática para HIV < 200 copias/ml.

La prevalencia de hipovitaminosis D fue 79.7% (n = 649); los valores correspondieron a insuficiencia en 34.2% y a deficiencia en 45.5% (Tabla 1). No se encontró asociación con el uso de efavirenz o IP (p = 0.86 y 0.86 respectivamente). Tampoco se encontró asociación con el recuento de linfocitos CD4 ni con la carga viral plasmática de HIV (p = 0.81 y 0.74) (Tabla 2). El análisis multivariado incluyendo las mismas variables independientes no mostró asociaciones significativas.

Discusión

En la población estudiada se observó muy alta prevalencia de hipovitaminosis D (79.7%), hallazgo consistente con resultados de otras regiones del mundo. La prevalencia de bajos niveles de 25(OH) vitamina D en sujetos HIV positivos fue 72% en España¹³, 71% en Tailandia¹⁴, 70% en EE.UU.¹⁵, 54% en Australia¹⁶ y en Brasil 24%¹⁷ en un estudio y 83% en otro¹⁸.

Diferentes publicaciones muestran que la prevalencia de hipovitaminosis D no solo varía según el área geográ-

TABLA 1.- Características de la población con infección por HIV analizada (n = 814) y distribución de valores de vitamina D

Características	Frecuencia
Edad en años, mediana (RIC)	44 (21-80)
Varón, n (%)	746 (91.6)
Vitamina D en sangre	
Deficiencia < 20 ng/ml, n (%)	370 (45.5)
Insuficiencia 20-30 ng/ml, n (%)	278 (34.2)
Normal > 30 ng/ml, n (%)	166 (20.4)

RIC: rango intercuartil

TABLA 2.— Asociación de la hipovitaminosis D con el uso de efavirenz, inhibidores de la proteasa, linfocitos CD4 y carga viral plasmática de HIV

Condición [n]	Casos de hipovitaminosis D n (%)	OR ¹ [IC95%] ² valor p ³
Efavirenz		
Sí [n: 331]	262 (79.2)	0.967 [0.684-1.367] 0.860
No [n: 478]	381 (79.7)	
Inhibidores de proteasa (IP)		
Sí [n: 334]	267 (79.9)	1.049 [0.741-1.485] 0.860
No [n: 475]	376 (79.2)	
Linfocitos CD4		
< 200 cel/mm ³ [n: 11]	8 (72.7)	0.679 [0.178-2.589] 0.714
> 200 cel/mm ³ [n: 803]	640 (79.7)	
Carga viral plasmática HIV		
< 200 copias/ml [n: 745]	593 (79.6)	0.939 [0.500-1.766] 0.846
> 200 copias/ml [n: 67]	54 (80.6)	

1. Odds Ratio; Grupos de referencia: No EFV, No IP, > 200 cel/mm³, > 200 copias/ml.

2. Intervalo de confianza del 95%.

3. Chi-cuadrado de Pearson bilateral

fica, el color de la piel, el estadio de la enfermedad y el TARV utilizado, sino que también varía según el método de medición empleado y de un laboratorio a otro. Esto se debe a que la determinación de vitamina D presenta algunas dificultades. La naturaleza lipofílica de la molécula con unión de alta afinidad a su proteína transportadora, la baja concentración en las muestras y las interferencias con otros metabolitos limitan la precisión de la medición. A esto se suma que no se han estandarizado los valores de referencia¹⁹.

Existe alta prevalencia de baja densidad mineral ósea en sujetos HIV reactivos. Se ha notificado seis veces más riesgo de osteopenia y 3.7 veces más riesgo de osteoporosis en relación con la población general²⁰. Las fracturas óseas son más frecuentes que en individuos sanos de la misma edad²¹. Algunos factores que se han asociado independientemente con pérdida de densidad mineral ósea en esta población han sido la carga viral de HIV, la edad, el tabaquismo, el abuso de alcohol, el bajo índice de masa corporal y particularmente, el uso de TARV²²⁻²⁵.

En el presente estudio no se encontró asociación entre la hipovitaminosis D y el uso de efavirenz, aunque ésta ha sido descrita en otros trabajos^{14,26}. Tampoco se encontró asociación con el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral plasmática de HIV, aunque en la población estudiada la gran mayoría de los pacientes tuvieron supresión de la replicación viral y valores de linfocitos CD4 > 200 mm³.

Los argumentos a favor de medir vitamina D y suplementarla en caso de deficiencia se basan no solo en los efectos sobre el hueso, sino también en su influencia sobre la regulación inmune y la inflamación. Varios estudios han descrito la asociación entre la infección por HIV y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular²⁷. La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con enfermedad cardiovascular en la población general²⁸. La vitamina D influye en la salud cardiovascular porque suprime el sistema renina-angiotensina y estimula la proliferación y diferenciación celular a través de los receptores de vitamina D en el corazón, el endotelio, y el músculo liso vascular.

Las guías europeas recomiendan determinar vitamina D en el momento del diagnóstico de HIV y sugieren administrar suplementos cuando hay deficiencia, y en los casos de insuficiencia, en pacientes con osteopenia, osteomalacia o aumento de la parathormona. Las guías argentinas también sugieren determinación de vitamina D en el momento del diagnóstico y suplementación en caso de encontrar deficiencia o insuficiencia²⁹⁻³¹.

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentran la imposibilidad de valorar el riesgo de osteomalacia, osteoporosis y fracturas por fragilidad, así como la falta de un análisis detallado de los factores de riesgo de hipovitaminosis D en esta población debido al carácter retrospectivo del estudio. Por otra parte, nuestros resultados muestran la prevalencia de hipovitaminosis D en una muestra de pacientes de un único centro, la cual podría

no ser representativa de la población de pacientes con infección por HIV de Argentina.

En conclusión, nuestros resultados muestran que la hipovitaminosis D en pacientes HIV positivos es frecuente. Dado que además de los factores de riesgo clásicos de hipovitaminosis D, en la población HIV reactiva existen factores de riesgo específicos como la activación inmune y el TARV, la búsqueda sistemática de hipovitaminosis D es necesaria en este grupo, considerando la alta frecuencia de osteopenia y osteoporosis y el mayor riesgo de fracturas descripto³².

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Puche RC. Sobre la prevalencia de hipovitaminosis D en Argentina. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 183-6.
- Pérez C, Ceballos M. Alta frecuencia de hipovitaminosis D y baja densidad mineral ósea en un grupo de hombres con infección por VIH en Chile. *Rev Chil Infectol* 2014; 31: 44-6.
- Ferreira S, Alves de Lima M, Omena A, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and its association with oral lesions in HIV-infected Brazilian adults. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49: 90-4.
- Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Gangemi S, Iaria C, Cascio A. Vitamin D deficiency in HIV infection: Not only a bone disorder. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 735615.
- Valero Zanuy MA, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO* 2007; 16: 63-70. En: <http://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=13108019&r=70>; consultado el 15/11/2018.
- Hidron AI, Hill B, Guest JL, Rimland D. Risk factors for vitamin D deficiency among veterans with and without HIV infection. *PLoS One* 2015; 10: e0124168.
- Pinzone MR, Di Rosa M, Celesia BM, et al. LPS and HIV gp120 modulate monocyte/macrophage CYP27B1 and CYP24A1 expression leading to vitamin D consumption and hypovitaminosis D in HIV-infected individuals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1938-50.
- Pinzone MR, Di Rosa M, Malaguarnera M, et al. Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1218-32.
- Colón Ortiz VA, González Chirinos S, Rosales A, Gruber M. Asociación de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana con osteopenia y osteoporosis. *Med Interna (Caracas)* 2010; 26: 214-21.
- Borderi M, Gibellini D, Vescini F, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* 2009; 23: 1297-310.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
- Cervero M, Agud JL, Torres R, et al. Higher vitamin D levels in HIV-infected out-patients on treatment with boosted protease inhibitor monotherapy. *HIV Med* 2013; 14: 556-62.
- Avihingsanon A, Kerr SJ, Ramautarsing RA, et al. The association of gender, age, efavirenz use, and hypovitaminosis D among HIV-infected adults living in the tropics. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016; 32: 317-24.
- Dao CN, Patel P, Overton ET, 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; 52: 396-405.
- Klassen KM, Fairley CK, Kimlin MG, et al. Ultraviolet index and location are important determinants of vitamin D status in people with human immunodeficiency virus. *Photochem Photobiol* 2015; 91: 431-7.
- Canuto JM, Canuto VM, de Lima MH, et al. Risk factors associated with hypovitaminosis D in HIV/aids-infected adults. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59: 34-41.
- Sales SH, da Matta S, da Silva DC, et al. High frequency of deficient consumption and low blood levels of 25-hydroxyvitamin D in HIV-1-infected adults from Sao Paulo city, Brazil. *Sci Rep* 2015; 5: 12990.
- Aoun A, Maalouf J, Fahed M, El Jabbour F. When and how to diagnose and treat vitamin D deficiency in adults: a practical and clinical update. *J Diet Suppl* 2019; 7: 1-19.
- Calmy A, Fux CA, Norris R, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009; 200: 1746-54.
- Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. *PLoS One* 2011; 6: e17217.
- Grund B, Peng G, Gibert CL, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009; 23: 1519-29.
- Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009; 23: 817-24.
- Paccou J, Viget N, Legrouet-Gérot I, Yazdanpanah Y, Cortet B. Bone loss in patients with HIV infection. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 637-41.
- McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 937-46.
- 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. *PLoS One* 2015; 10: e0144286.
- Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-35.
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-14.
- Sociedad Argentina de Infectología. VI Consenso Argentino de Terapia Antiretroviral. 2016-2017. En: <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/400-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral-2016-version-2-0-1>; consultado abril 2019.
- European AIDS Clinical Society Guidelines (Spanish). Guía Clínica Octubre 2017. En: <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-spanish.pdf>; consultado noviembre 2018.
- Lerma-Chippirraz E, Güerri-Fernández R, Villar García J, et al. Validation protocol of vitamin D supplementation in patients with HIV-infection. *AIDS Res Treat* 2016; 2016: 5120831.
- Shiau S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013; 27: 1949-57.