



**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE
FACULTAD DE MEDICINA**

**MÁSTER UNIVERSITARIO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD
INTERNACIONAL**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**“Niveles de 25-hidroxivitamina D₃ o calcifediol en pacientes con infección por el
VIH naïve al tratamiento antirretroviral y comparación con los niveles en
población no infectada”**

Autor:

Javier Pagán Escribano

Director:

Félix Gutiérrez Rodero

Curso académico 2016 - 2017

Murcia, Agosto 2017.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer al doctor Félix Gutiérrez Rodero su dedicación. Este trabajo es fruto del esfuerzo y de su ayuda, consejos y enseñanzas.

En segundo lugar dar las gracias por su ayuda al personal que conforma el equipo de investigación de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche. En especial a Marta, Cati y José Alberto. Gracias.

Por último a mi pareja y familia, por su paciencia y apoyo incondicional.



I. Aspectos preliminares:

1. Título/Title.

2. Autores/Authors.

5. Resumen/Abstract.

6. Palabras clave/Keywords.

II. Cuerpo del trabajo:

1. Introducción/Background.

2. Material y métodos/Materials and Methods.

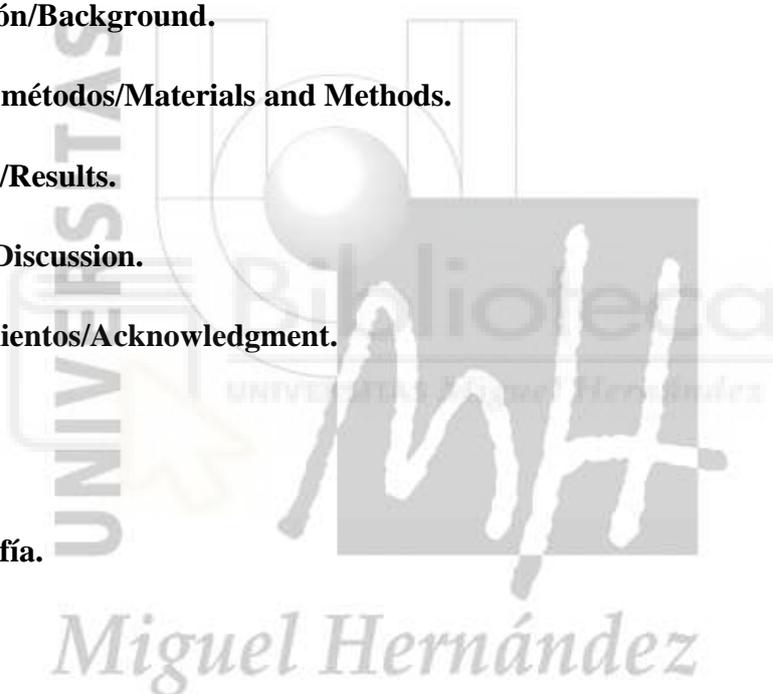
3. Resultados/Results.

4. Discusión/Discussion.

5. Agradecimientos/Acknowledgment.

III. Bibliografía.

IV. Tablas y Figuras.



I. Aspectos preliminares:

1. **Título/Title:** NIVELES DE 25-HIDROXIVITAMINA D₃ O CALCIFEDIOL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH NAÏVE AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y COMPARACIÓN CON LOS NIVELES EN POBLACIÓN NO INFECTADA. / 25-HYDROXYVITAMIN D3 OR CALCIDIOL LEVELS IN HIV-POSITIVE NAÏVE PATIENTS AND COMPARISON WITH HEALTHY NON-HIV POPULATION LEVELS.
2. **Autor/Author:** Javier Pagán Escribano.
3. **Tutor académico:** Doctor Félix Gutiérrez Rodero. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Elche. Director del Máster de Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández de Elche.
4. **Resumen/Abstract:**



RESUMEN:

Introducción y objetivos: la insuficiencia de 25-(OH) D₃ afecta a más del 50% de la población general. El déficit de vitamina D en pacientes VIH positivos se ha asociado en algunos estudios de manera independiente con niveles bajos de CD4⁺ y con la progresión de la infección por VIH. El objetivo de este trabajo es comparar los niveles de vitamina D entre la población general y una muestra de pacientes con VIH y estudiar los factores relacionados con los niveles de 25-(OH) D₃ en una muestra de pacientes con VIH naïve para tratamiento antirretroviral (TAR).

Material y métodos: estudio transversal, retrospectivo, se analizaron los pacientes con infección por VIH naïve para TAR incluidos en una cohorte de la Red de Investigación de Sida (CoRIS) (n=178) y una muestra de población general (n=7762). Se realizó una comparación del déficit de 25-(OH) D₃ entre ambos grupos. En el grupo con VIH se realizaron análisis univariantes y modelos de regresión logística para estudiar la relación entre los niveles de vitamina D y factores sociodemográficos, clínicos, analíticos e inmunoviroológicos.

Resultados: observamos una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en ambos grupos sin hallar diferencias significativas. En el grupo con infección por VIH se observó una relación independiente entre el déficit de calcifediol y el invierno, tener estudios medios, el antecedente de dislipemia y, entre los factores dependientes del VIH, con un recuento de linfocitos < 200/ml (p= 0,04).

Conclusiones: existe una elevada prevalencia de déficit de vitamina D tanto en la población general como en pacientes con infección por VIH. El invierno y un recuento de CD4 < 200/ml se relacionaron con niveles de 25-(OH) D₃ < 30 ng/ml y < 20 ng/ml.

Palabras claves: calcitriol, calcidiol, calcifediol, vitamina D, 25-hidroxitamina D, VIH, SIDA, naïve.

ABSTRACT:

Background: Insufficiency of 25-(OH) D₃ affects more than 50% of the general population. Deficiency of vitamin D in HIV-positive patients has been associated in some studies independently with low CD4 + levels and with the progression of HIV infection. The aim of this study is to compare vitamin D levels between the general population and a sample of HIV patients and to study factors related to 25-(OH) D₃ levels in a sample of naïve HIV patients for antiretroviral therapy.

Material and methods: a retrospective cross-sectional study of patients with HIV naïve for ART included in a cohort of the AIDS Research Network (CoRIS) (n = 178) and a general population sample (n = 7762). A comparison of the 25-(OH) D₃ deficit between the two groups was made. In the HIV group, univariate analyzes and logistic regression models were performed to study the relationship between vitamin D levels and sociodemographic, clinical, analytical, immunologic and virologic factors.

Results: we observed a high prevalence of hypovitaminosis D in both groups without finding significant differences. In the HIV-infected group, an independent relationship between deficiency of calcifediol and winter mean studies, history of dyslipidemia and, among HIV-dependent factors, a lymphocyte count <200 / ml (p = 0.04).

Conclusions: there is a high prevalence of vitamin D deficiency in both the general population and patients with HIV infection. Winter and CD4 count <200 / ml were related to levels of 25- (OH) D₃ <30 ng/ml and <20 ng/ml.

Keywords: calcitriol, calcidiol, calcifediol, vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, HIV, AIDS, naïve.

ÍNDICE

1. Introducción	8
2. Objetivos	13
2.1. Objetivo principal	13
2.2. Objetivos secundarios	13
3. Hipótesis	14
4. Estado actual de la relación entre la vitamina D y el VIH	14
5. Material y Métodos	15
6. Resultados	20
7. Discusión	22
8. Conclusiones	25
9. Bibliografía	26
10. Tablas y Figuras	33

Miguel Hernández

1. INTRODUCCIÓN

La vitamina D es un compuesto liposoluble con una amplia relevancia clínica. Es una pro-hormona sintetizada mediante la exposición solar de la piel, lo que la convierte en única entre las hormonas. La radiación ultravioleta transforma el 7-dihidrocolesterol presente en la piel obteniendo la vitamina D₃(1).

En el año 1928 Adolf Windaus recibió el Premio Nobel de Química por los estudios que llevó a cabo sobre la síntesis de los esteroides y su conexión con las vitaminas(2). La vitamina en cuestión era la vitamina D. Desde su descubrimiento, el interés por la vitamina D ha ido en aumento, debido a su importante papel en la homeostasis del calcio y en el metabolismo óseo, así como por los efectos extra-esqueléticos, cada vez mejor conocidos y de gran relevancia en la práctica clínica diaria.

El término de vitamina D es un concepto general que engloba entre otros a la vitamina D₂ o ergocalciferol y la vitamina D₃ o colecalciferol. La vitamina D₂ se sintetiza mediante la fotosíntesis en plantas, hongos y levaduras. Al igual que la vitamina D₃, el ergocalciferol se emplea como suplemento en la alimentación y para el enriquecimiento de alimentos con vitamina D(1,3). Entre los principales metabolitos de la vitamina D encontramos la 25-hidroxivitamina D₃ (25-(OH) D₃). Este compuesto es la principal forma circulante de la vitamina D. Es un metabolito inerte y tiene una vida media de 2 a 3 semanas. Otro de los metabolitos de la vitamina D es la 1,25-dihidroxivitamina D₃ (1,25-(OH)₂D₃) y constituye la forma más activa, con una vida media de 4-6 horas(3-5).

Podemos obtener la vitamina D₃ o colecalciferol a partir de diversas fuentes: a través de la piel, alimentos de origen animal, alimentos enriquecidos con vitamina D o mediante la suplementación farmacológica. Para poder llevar a cabo su acción, la vitamina D₃ deber ser metabolizada, pues es biológicamente inerte, y ha de ser activada a su forma hormonal. En primer lugar se hidroxila en el hígado a 25-(OH) D₃ o calcidiol mediante la enzima 25-hidroxilasa. Los niveles de este metabolito dependen del aporte dietético y/o la síntesis endógena de vitamina D. Más tarde, la 25-(OH) D₃ recibe una segunda hidroxilación en el riñón, mediante la 1- α -hidroxilasa, presente en el túbulo renal, y es metabolizada a 1,25-(OH)₂ D₃ o calcitriol, la vitamina D hormona. Este metabolito constituye la forma más activa de la vitamina D(1,6-8). Este último paso está bajo un control estricto por parte del calcio, el fósforo, la hormona paratiroidea (PTH) y el propio calcitriol. Otro de los metabolitos inactivos de la vitamina D es la 24,25-

hidroxivitamina D₃, producida a partir de la 25-(OH)D₃ y/o de la 1,25-(OH)₂D₃ mediante la acción de la 24- α -hidroxilasa, formando parte del proceso de autoregulación de la vitamina D(3,4,9).

La vitamina D es esencial para la vida. El papel principal de la vitamina D es su acción sobre el metabolismo del calcio y el fósforo y sus beneficios sobre la salud del hueso. Es esencial para el desarrollo normal del esqueleto(1,10). En los últimos años, ha aumentado el conocimiento sobre el efecto que ejerce esta hormona sobre el resto de órganos y sistemas(11,12). Este efecto pleiotrópico de la vitamina D sobre los órganos no encargados de la homeostasis del calcio (hueso, riñón, paratiroides e intestino) se produce a través de la unión de la 1,25-(OH)₂D₃ al receptor de la vitamina D o VDR. Se trata de un receptor intracelular, expresado en el núcleo, que pertenece al grupo de receptores de hormonas esteroideas tipo II y que guarda relación con el receptor del ácido retinoico y el de las hormonas tiroideas. El VDR está presente en la mayoría de tejidos y células nuestro cuerpo: tejido miocárdico, sistema inmune y células pancreáticas entre otros(1,5,8). Además, la enzima 1- α -hidroxilasa también está presente en muchos de los tejidos de nuestro cuerpo y puede convertir la 25-(OH)D₃ circulante en 1,25-(OH)₂D₃ para actuar localmente como una hormona paracrina y/o autocrina(1,8).

En base a estos datos, la vitamina D interviene en una amplia gama de funciones fisiológicas importantes, por lo que es necesario que se encuentre dentro de sus valores óptimos. El déficit de vitamina D en la población general se asocia a la falta de exposición a radiación ultravioleta B (UVB), el aporte insuficiente en la dieta, la estacionalidad (siendo mayor el déficit en invierno), con problemas de malabsorción gastrointestinal, un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg / m², consumo de alcohol etílico, administración de determinados fármacos (como algunos antirretrovirales), defectos en la 25-hidroxilación y/o en la 1- α -hidroxilación por alteración de la función hepática y renal respectivamente, la raza no caucásica (siendo mayor el déficit en las personas de origen afroamericano), el sexo femenino, la edad, la pigmentación oscura de la piel y el uso de protectores solares, entre otros(8,13).

Para un adecuado control de los niveles de vitamina D se recomienda el empleo de los niveles séricos de 25-(OH)D₃ como referencia, sobre todo en aquellos pacientes que puedan estar en riesgo de déficit(6)(14). Acorde a la guías de práctica clínica de la

Endocrine Society, hemos definido el déficit de vitamina D como una concentración de 25-(OH)D₃ < 20 ng/ml, considerando como déficit severo cifras < 10 ng/ml, y la insuficiencia de vitamina D como una concentración de 25-(OH)D₃ < 30 ng/ml(6,15–17). No se recomienda el empleo de la 1,25-(OH)₂D₃ para la evaluación de los niveles de vitamina D por su corta vida media, su escasa concentración sérica y por la estrecha regulación a la que se ve expuesta(1,6).

En la actualidad, varios estudios realizados en toda Europa llegan a la misma conclusión de que existe una elevada prevalencia de déficit de vitamina D(18–20). La insuficiencia de 25-(OH)D₃ afecta a >50% de la población general, con un déficit < 10 ng/ml que puede llegar a valores de hasta el 18% de la población en algunos estudios(20–22). En España, la prevalencia de hipovitaminosis D es similar a la observada en estudios realizados en otros países(23–25). A pesar de la creencia generalizada de que en España disponemos de un clima que favorece unos adecuados niveles de vitamina D, estos son semejantes, o incluso inferiores, a los descritos para regiones como Europa central(21,26). Esto ocurre en otros países de la cuenca del Mediterráneo y se ha tratado de explicar por el déficit en el aporte dietético de vitamina D, que no puede ser compensado por la síntesis cutánea(26).

El déficit de vitamina D puede ser un factor de riesgo de mortalidad(27–29). En algunos estudios el déficit de vitamina D se ha asociado con un incremento de la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular, diabetes, afectación renal, enfermedades autoinmunes (EAs) y cáncer(5,29–31). La vitamina D juega un importante papel en el funcionamiento del sistema inmune y existen diferentes estudios que han relacionado esta hormona con la patogénesis de algunas EAs como la esclerosis múltiple, y especulan que la administración de 25-(OH)D₃ podría ejercer una función preventiva en su desarrollo(32,33). También se ha sugerido que la vitamina D podría tener una acción protectora frente a las infecciones(34). Se ha estudiado sobre todo su relación con la infección por *Mycobacterium tuberculosis*(35,36). Además, se han llevado a cabo múltiples estudios que relacionan la vitamina D con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), observándose una conexión entre la infección por VIH y niveles bajos de vitamina D, y una posible relación entre los niveles de 25-(OH)D₃ y el recuento de linfocitos T CD4⁺ en sangre periférica(37,38). En cuanto a su relación con procesos neoplásicos y otros procesos como la diabetes mellitus, la 1,25-(OH)₂D₃ se ha relacionado con la inhibición de la proliferación celular, la inhibición de la

angiogénesis, la estimulación de la producción de insulina y la inhibición de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona(5,8). Aproximadamente el 3% del genoma humano está regulado por la hormona 1,25-(OH)₂D₃(8,11,39).

Por lo tanto, la vitamina D juega un papel importante como modulador del sistema inmune, y podría participar en la respuesta inmunológica frente a las infecciones. Durante la última década, diversos estudios han encontrado una asociación entre niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de adquirir ciertas enfermedades infecciosas (tuberculosis, infecciones víricas, etc), y/o un peor pronóstico en pacientes con determinados procesos infecciosos(40,41).

A pesar de la alta prevalencia de niveles subóptimos de vitamina D en la población general no se conocen bien las posibles consecuencias de este déficit en un amplio abanico de enfermedades(21), entre ellas la infección por el VIH. En muchos estudios se ha puesto de manifiesto la alta prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes infectados por el VIH, con tasas de hasta el 83% en estudios como el EuroSIDA(40,42,43). Esta prevalencia varía mucho de unos estudios a otros. Esto puede deberse en parte a la falta de consenso en cuáles son las cifras de vitamina D en sangre consideradas como déficit, la diferente latitud en la que se localizan los pacientes que participan en los estudios, el grado de inmunodeficiencia en la que se encuentran y las diferentes pautas de tratamiento antirretroviral (TAR) empleadas.

La infección por el VIH es un problema de salud a nivel mundial con más de 60 millones de personas infectadas a lo largo de su historia. Según cálculos de la OMS y el ONUSIDA, a finales de 2015 había en el mundo unos 36,7 millones de personas infectadas por el VIH. Ese mismo año, contrajeron la infección unos 2,1 millones de personas, y unos 1,1 millones murieron por causas relacionadas con el VIH. (World Health Organization, 2016). Se estima que las carencias de micronutrientes son frecuentes en adultos infectados por VIH, ya que más del 90% de las personas infectadas por el virus viven en zonas del planeta con importantes déficits nutricionales. El déficit de micronutrientes se ha relacionado con mayores tasas de progresión a SIDA y un aumento de la mortalidad relacionada con el VIH(44,45). El déficit de vitamina D en pacientes VIH positivos se ha asociado en algunos estudios de manera independiente con niveles bajos de CD4⁺ y una carga viral >50 copias/ml, y es más frecuente en estadios avanzados de la enfermedad(43,46). La activación del sistema inmune y el

estado pro-inflamatorio crónico (cifras elevadas de TNF-alfa, IL-1, IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias) presentes en los pacientes infectados por el VIH pueden estar relacionados con el déficit de vitamina D, modulando su metabolismo y su catabolismo(47–49), incluso después de haber alcanzado una carga viral indetectable y conseguido una recuperación inmunológica mediante un TAR efectivo(47,50).

Por otro lado, el uso de determinados tipos de fármacos como parte del TAR se ha asociado a un mayor déficit de vitamina D(51). Algunos inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN) se han asociado con un detrimento de los niveles de vitamina D(43,52–54). También se ha demostrado una alta prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes naïve para TAR(55). Otras de las opciones que se especulan para explicar la relación entre el VIH y la hipovitaminosis D es la menor exposición a la luz del sol en los pacientes VIH positivos como consecuencia de un mayor tiempo de hospitalización secundario a las posibles complicaciones infecciosas y/o comorbilidades como resultado de un sistema inmune alterado. No olvidemos que también se pueden ver influidos por los factores de riesgo de déficit de vitamina D independientes al VIH, ya comentados.

En los pacientes VIH positivos varios estudios han relacionado los niveles bajos de vitamina D con la presencia de osteopenia y osteoporosis, siendo más frecuentes en esta población que en la población no infectada(56), deterioro neurocognitivo, depresión, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, infecciones, EAs y cáncer(50,57). Además, algunos estudios sugieren que el déficit severo de vitamina D se asocia con la progresión de la infección por VIH, mayor mortalidad y la aparición de eventos SIDA (42,58).

La vitamina D podría participar de manera activa en la respuesta inmune frente a la infección por VIH. En algunos estudios se ha propuesto una relación entre el déficit de vitamina D, un aumento de los mediadores inflamatorios, la actividad del sistema inmune y un incremento del riesgo de comorbilidad no asociada a SIDA(49,59,60). Por todo esto, el déficit de vitamina D podría ser un marcador de mal pronóstico en la infección por VIH(42).

El objetivo de este trabajo es estudiar los niveles de 25-(OH) D₃ en una población de pacientes VIH positivos naïve para TAR y comparar los resultados con los datos

obtenidos de una muestra de población general no infectada por el VIH en un área de la cuenca del mediterráneo. Como objetivo secundario se evaluaron los factores sociodemográficos, clínicos, analíticos y relacionados con el VIH (niveles de CD4⁺, carga viral y estadio de la enfermedad) y su posible relación con los niveles de 25-(OH) D₃ en los pacientes VIH positivos.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Comparar los niveles de 25-hidroxitamina D₃ de una población de pacientes VIH positivos naïve, con los niveles de una muestra de población general no infectada por VIH.

Objetivos secundarios:

- Estudiar la relación entre los niveles de 25-hidroxitamina D₃ y variables sociodemográficas, de metabolismo fosfocálcico e inmunoviológicas, específicamente los siguientes:
 - Estudiar la relación de los niveles de 25-hidroxitamina D₃ con el sexo, la edad, la raza y el nivel de estudio en una población de pacientes VIH positivos naïve para TAR.
 - Estudiar la relación de los niveles de 25-hidroxitamina D₃ y los niveles de calcio sérico, fósforo y fosfatasa alcalina en una población de pacientes VIH positivos naïve para TAR.
 - Estudiar la relación de los niveles de 25-hidroxitamina D₃ con las cifras de CD4 en una población de pacientes VIH positivos naïve para TAR.
 - Estudiar la relación de los niveles de 25-hidroxitamina D₃ con la carga viral en una población de pacientes VIH positivos naïve para TAR.

- Estudiar la relación de los niveles de 25-hidroxivitamina D₃ con el estadio de la infección por el VIH en una población de pacientes VIH positivos naïve para TAR.
- Estudiar la relación entre los niveles de 25-hidroxivitamina D₃ y factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con VIH.

3. HIPÓTESIS

“Los niveles de 25-hidroxivitamina D₃ en pacientes VIH positivo naïves para TAR son similares a los de la población general no infectada por VIH”.

4. ESTADO ACTUAL DE LA RELACIÓN ENTRE LA VITAMINA D Y EL VIH

En los últimos años el interés por la vitamina D ha ido en aumento. Se ha relacionado a esta hormona con multitud de procesos fisiopatológicos. Se ha reconocido su relación con procesos autoinmunes y su papel protector frente a determinadas enfermedades infecciosas. En el ámbito del VIH su déficit se ha relacionado con mayor progresión de la enfermedad, menor número de CD4 y cifras de carga viral más elevadas. En múltiples estudios se ha comprobado el efecto negativo sobre los niveles de 25-hidroxivitamina D₃ que tienen algunos de los fármacos empleados en las diferentes pautas de TAR.

La mayoría de los trabajos que podemos encontrar en la literatura actual que estudien la relación entre el VIH y los niveles de vitamina D se han llevado a cabo con pacientes ya en tratamiento antirretroviral y pocos realizan un análisis comparativo entre pacientes VIH positivos y población no VIH. No hemos encontrado ninguno llevado a cabo comparando pacientes VIH naïve y población sana no VIH.

Dado la importancia general de mantener unos adecuados niveles de 25-hidroxivitamina D₃, y más aún en población VIH, es importante realizar un análisis de la situación actual en nuestra área que permita concienciar sobre la necesidad de implementar un control adecuado de los niveles de vitamina D en nuestra práctica clínica diaria.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Ámbito del estudio

Consulta Monográfica de Infección por el VIH de la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del Hospital General Universitario de Elche, adscrito a la Universidad Miguel Hernández de Alicante y perteneciente al Área de salud 20 de la Agencia Valenciana de Salud.

Diseño (tipo de estudio).

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y unicéntrico que compara los niveles de niveles de 25-hidroxivitamina D₃ entre una cohorte de pacientes VIH positivo naïves y una muestra de población no VIH.

Sujetos del estudio

Se seleccionaron dos cohortes para el estudio:

- Cohorte de pacientes infectados por VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral (TAR) o naïve: se analizaron los pacientes incluidos en la cohorte de pacientes con infección por el VIH de la Red de Investigación de Sida (CoRIS) en seguimiento en la consulta de la UEI del Hospital General Universitario de Elche (Alicante, España).

Cohorte de sujetos de la población no infectada por el VIH de la misma área geográfica. Los datos de los controles se obtuvieron de los archivos del laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Elche. Los datos corresponden a una muestra de la población del área sanitaria circunscrita al hospital.

Criterios de inclusión:

- Pacientes > 18 años VIH positivo en seguimiento en la consulta de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche e incluidos en la cohorte de la Red de Investigación de Sida (CoRIS).
- Infectados por VIH-1.

- Determinación de niveles de 25-hidroxivitamina D₃.

Criterios de exclusión:

- En tratamiento antirretroviral en el momento de la determinación de los 25-hidroxivitamina D₃ o que habían recibido TAR en el pasado.
- Tratamiento con suplementos de vitamina D o multivitamínicos.
- Datos de enfermedad renal crónica y/o alteración de los niveles de creatinina sérica.
- Seguimiento en la consulta de Oncología, Hematología, Reumatología y/o Nefrología.

Selección de pacientes

Para la inclusión de pacientes VIH positivos en el estudio, de la Cohorte de la Red de Investigación de Sida (CoRIS), se seleccionaron los pacientes en seguimiento en la UEI del Hospital General Universitario de Elche. Se pre-seleccionaron 336 pacientes. De ellos se excluyeron 158 pacientes. Los 158 pacientes se excluyeron por no tener una determinación de 25-hidroxivitamina D₃ previa al inicio del TAR. Por lo tanto quedaron 178 pacientes en el grupo de pacientes VIH positivos.

En la cohorte de población general sana no infectada por el VIH se seleccionaron inicialmente 11719 pacientes. De la base de análisis clínicos del área de salud del Hospital General Universitario de Elche se seleccionaron pacientes que tenían una determinación de 25-hidroxivitamina D₃. Se excluyeron aquellos pacientes con alteración de la función renal en la analítica (creatinina sérica >1,5 mg / dl) o que no tenían determinación de la creatinina sérica en la analítica.

Una revisión sistemática reciente sobre el estado de la vitamina D en la población a nivel mundial (61) sitúa al 88% de las población estudiada por debajo de los 30 ng/ml de 25-hidroxivitamina D₃. En base a estos resultados excluimos los pacientes con cifras de 25(OH) D₃ > 69 ng/ml con el fin de evitar valores extremos que pudieran distorsionar los resultados y que eran susceptibles de estar influidos por fármacos y/o suplementos de 25-hidroxivitamina D₃. Quedaron un total de 7762 controles en el grupo de población no VIH.

Variables a estudio o Recogida de variables.

La variable principal del estudio fue la 25-hidroxivitamina D₃ en sangre antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. Variables secundarias fueron la cifra de linfocitos CD4+ y la carga viral determinadas en la misma analítica que el calcidiol.

El resto de variables independientes que se analizaron fueron:

Variables cuantitativas:

- Edad.
- IMC.
- Triglicéridos.
- Colesterol.
- LDL colesterol.
- HDL colesterol.
- Creatinina sérica.
- Transaminasas (GOT, GPT y GGT).
- Fosfatasa alcalina.
- Calcio y fósforo sérico.
- Hemoglobina y hematocrito.
- Linfocitos CD4+ en el momento de la determinación del calcidiol.
- Linfocitos CD8+ en el momento de la determinación del calcidiol.
- Cociente CD4/CD8 en el momento de la determinación del calcidiol.
- Carga viral en el momento de la determinación del calcidiol.

Variables cualitativas

- Sexo.
- Etnia de los pacientes.
- Estadio de la infección por VIH según el CDC (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades).
- Estación del año en el momento de la determinación del calcidiol.
- Nivel de estudios. Se diferenciaron cuatro categorías: sin estudios, con estudios primarios, estudios medios o estudios superiores. La información se obtuvo de

la base de datos de la cohorte CoRIS, en la cual la información procedía de una entrevista con el paciente en el momento de la inclusión en el estudio.

- Hipertensión arterial. Se definía que un paciente tenía hipertensión arterial si aparecía recogido como antecedente en la base de datos CoRIS. La información se obtuvo de la base de datos de la cohorte CoRIS, en la cual la información procedía de una entrevista con el paciente en el momento de la inclusión en el estudio.
- Diabetes Mellitus. Se definía que un paciente tenía diabetes mellitus si aparecía recogido como antecedente en la base de datos CoRIS. La información se obtuvo de la base de datos de la cohorte CoRIS, en la cual la información procedía de una entrevista con el paciente en el momento de la inclusión en el estudio.
- Dislipemia. Se definía que un paciente tenía hipertensión arterial si aparecía recogido como antecedente en la base de datos CoRIS. La información se obtuvo de la base de datos de la cohorte CoRIS, en la cual la información procedía de una entrevista con el paciente en el momento de la inclusión en el estudio. También aquellos casos que presentaba cifras de LDL > 130 mg/dl y/o triglicéridos > 200 mg/dl en la analítica empleada para el estudio.
- Hábito tabáquico. Se definía que un paciente era fumador si fumaba en el momento de inclusión en el estudio. Momento que coincidía con la extracción de la analítica empleada para la determinación de la 25-hidroxivitamina D₃. La información se obtuvo de la base de datos CoRIS, en la cual la información procedía de una entrevista con el paciente en el momento de la inclusión en el estudio.

Las distintas variables se recogieron de la historia clínica de los pacientes y de la información recogida en la CoRIS, incluyéndose en una base de datos específica para este estudio. Para llevar a cabo los diferentes análisis comparativos, con el objetivo de identificar los factores asociados con la deficiencia de vitamina D, todos los participantes se dividieron en grupos en función de los niveles de vitamina D.

Se utilizaron diferentes puntos de corte para definir la deficiencia de vitamina D: primero, se definió como insuficiencia niveles de 25-hidroxivitamina D₃ < 30 ng/ml. En

segundo lugar, definimos déficit moderado como niveles < 20 ng/ml y en tercer lugar, déficit severo aquellos valores por debajo de 10 ng/ml.

1.1 Análisis de datos.

La distribución de las variables cuantitativas se verificó utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas de distribución normal y no normal se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y mediana y rango intercuartílico (RIC) (mínimo y máximo), respectivamente. Las variables categóricas o cualitativas se expresan como número y porcentaje.

Inicialmente, se realizó un estudio descriptivo de las variables sociodemográficas e inmunoviroológicas de los sujetos del estudio.

Posteriormente, se llevó a cabo un estudio analítico, comparativo de ambas cohortes. Para el análisis univariante de las distintas variables con la 25(OH) D₃ se utilizó el test de la chi-cuadrado para comparar variables cualitativas o la prueba exacta de Fisher, cuando fue necesario. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó el test de la t de Student. En caso de incumplir la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se utilizaron tests no-paramétricos (U de Mann-Whitney). Para el análisis multivariante de los posibles factores relacionados de manera independiente con la variable dependiente (niveles de 25(OH) D₃) se utilizaron modelos de regresión logística binaria.

Con la población de pacientes VIH positivos se realizaron dos análisis multivariantes para evaluar la posible relación de los factores en estudio con la deficiencia de vitamina D: en un análisis se estudiaron niveles de 25 (OH) D por debajo de 30 ng/ml, y en el otro niveles de 25(OH) D₃ < 20 ng/ml. Los resultados de los dos análisis multivariantes se expresaron como odds ratios con intervalos de confianza del 95%.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 20.0

1.2 Dificultades y Limitaciones.

La principal limitación del estudio fue el tamaño muestral de la población de pacientes VIH positivos. Sobre todo mujeres que son muy pocas (n=29). Otra limitación es que el

47% de los pacientes no tenían medidas las concentraciones de vitamina D antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. Por último, las características de la población sin VIH eran diferentes en edad y sexo a las de la población infectada. No se conocían los hábitos alimenticios de todos los pacientes y tampoco si estaban en tratamiento con fármacos que pudieran influir en los niveles de vitamina D como son los glucocorticoides y/o anticonvulsivos.

4.7 Aspectos Éticos a tener en cuenta.

Todos los pacientes incluidos en el estudio han firmado un consentimiento informado en el que autorizan para el uso de los datos de su historia clínica en estudios observacionales. El consentimiento informado utilizado ha sido aprobado previamente por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elche.

6. RESULTADOS

5.1 Características basales de los pacientes.

Se incluyeron un total de 7940 sujetos en el estudio. Del total de participantes 178 pertenecían al grupo de pacientes con infección por el VIH y 7762 al grupo de controles VIH negativos. Las características de cada grupo se representan en la **Tabla 1** y en la **Tabla 2** respectivamente. La edad media en el grupo VIH positivo fue de 37,2 años mientras que en el grupo VIH negativo fue de 59,9 años. La insuficiencia de 25(OH) D₃ (o 25(OH) D₃ < 30 ng/ml) estaba presente en el 68,7% (IC 95%, 67,7%-69,7%) del total de los sujetos del estudio. En el grupo de pacientes VIH positivos la prevalencia de 25(OH) D₃ <30 ng/ml fue de 73,6% (IC 95%, 67,1%-79,9%) y en el grupo de población no VIH fue de 68,6% (IC 95%, 67,6%-69,7%), sin diferencia significativa entre ambos grupos, $p = 0,165$.

5.2 Comparación de prevalencias entre el grupo de pacientes con VIH y la población sin VIH.

Las prevalencias de déficit de vitamina D (para las diferentes concentraciones de 25(OH) D₃) en cada grupo del estudio se representan en la **Figura 1**. Al hacer la comparación de estas entre ambos grupos no se hallaron diferencias estadísticamente

significativas (25(OH) D₃ >30 ng/ml, $p = 0,165$; 25(OH) D₃ <30 ng/ml, $p = 0,156$; 25(OH) D₃ <20 ng/ml, $p = 0,172$; 25(OH) D₃ <10 ng/ml, $p = 0,481$).

Se realizó un análisis comparativo entre el grupo VIH positivo y el de población sin VIH por grupos de edad, sexo y estaciones del año. La insuficiencia y/o déficit de 25(OH) D₃ fue más prevalente en las mujeres con infección por VIH (25(OH) D₃ <30 ng/ml, $p = 0,029$; 25(OH) D₃ <20 ng/ml, $p = 0,016$; 25(OH) D₃ <10 ng/ml, $p = 0,022$). En invierno los pacientes con infección por VIH presentaron de manera estadísticamente significativa más déficit de calcidiol que el grupo de población no VIH, excepto en la categoría de déficit severo (25(OH) D₃ <30 ng/ml, $p = 0,002$; 25(OH) D₃ <20 ng/ml, $p = 0,027$; 25(OH) D₃ <10 ng/ml, $p = 0,262$) (**Tabla 3**).

5.3 Factores asociados con el déficit de vitamina D en la población con VIH :

5.3.1 Análisis para el nivel de 25(OH) D₃ < 30 ng/ml.

Realizamos un análisis univariante en el que los factores asociados de manera estadísticamente significativa con concentraciones de 25(OH) D₃ < 30 ng/ml fueron únicamente las estaciones del año: invierno ($p < 0,001$) y verano ($0,001$). Se observó una tendencia con la edad, el sexo, la hipertensión arterial, y la dislipemia entre otros (Tabla 4).

En el análisis multivariante el invierno y los CD4 < 200 /ml se asociaron de manera independiente con presentar 25(OH) D₃ < 30 ng/ml (**Tabla 6**).

5.3.2 Análisis para nivel de 25(OH) D₃ < 20 ng/ml.

En el análisis univariante para este punto de corte de 25(OH) D₃ los factores asociados de manera estadísticamente significativa fueron: el sexo ($p < 0,05$), la raza caucásica ($p < 0,05$), los estudios medios ($p = 0,029$), el invierno ($p < 0,001$) y el verano ($p = 0,024$), la dislipemia ($p = 0,002$) y el colesterol ($p = 0,024$) (Tabla 5).

En el análisis multivariante los factores que se asociaron de manera independiente con el déficit de 25(OH) D₃ < 20 ng/ml fueron el invierno, los estudios medios, la dislipemia y los CD4 < 200 /ml (**Tabla 6**).

7. DISCUSIÓN

En la última década ha surgido un gran interés por la vitamina D y su relación con enfermedades autoinmunes, infecciosas y reumatológicas. La insuficiencia de esta hormona se ha asociado con alteraciones en el metabolismo, aumento de marcadores inflamatorios y marcadores pre-clínicos de enfermedad arterioesclerótica, entre otros, tanto en la población general como en población infectada por el VIH(5,8,11,60). El déficit de vitamina D, determinada mediante los niveles de 25-(OH) D₃ en sangre, se ha asociado con entidades fisiopatológicas y enfermedades de interés cada vez mayor en la pacientes con VIH: infecciones como la tuberculosis, resistencia a la insulina y diabetes, dislipemia, entidades neoplásicas y enfermedades autoinmunes, entre otras (5,8,62).

En este estudio comparamos los niveles de vitamina D entre un grupo de pacientes con infección por VIH y una muestra de población general no VIH. Posteriormente estudiamos la relación entre los niveles de 25-(OH) D₃ de la población con VIH y sus características demográficas, clínico-metabólicas, factores de riesgo cardiovascular y factores asociados al VIH (carga viral y recuento de linfocitos CD4), con el objetivo de analizar los factores asociados con déficit de vitamina D, y que podrían favorecer el desarrollo de alteraciones del metabolismo óseo y de otras comorbilidades.

Se trata de un estudio transversal y retrospectivo. Definimos como insuficiencia de 25-(OH) D₃ aquellos niveles < 30 ng/ml, y como déficit de 25-(OH) D₃ niveles < 20 ng/ml para identificar tanto los pacientes con déficit grave como moderado. También se estableció un umbral de 25-(OH) D₃ < 10 ng/ml para definir únicamente a aquellos paciente con un déficit grave. Estos puntos de corte son similares a los empleados en estudios anteriores(6,17,51).

Encontramos que tanto la insuficiencia como el déficit de calcidiol tienen una elevada prevalencia, tanto en pacientes VIH como en la población general. La prevalencia de 25-(OH) D₃ < 30 ng/ml fue de 73,6% en el grupo de pacientes VIH naïve y del 68,6% en el grupo de población no VIH. Para niveles de calcidiol < 20 ng/ml la prevalencia fue de 33,9% y 38,85%, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los puntos de corte entre ambos grupos. En un estudio americano en el que se comparó la prevalencia de insuficiencia y déficit de 25-(OH)D₃ en una cohorte de pacientes infectados por VIH y en la población general (estudio NHANES) tampoco se hallaron diferencias significativas (70,3 vs. 79,1%, y 29,7 vs.

38,8%, respectivamente en personas con y sin VIH) (51). Por lo tanto, podríamos decir que tanto la insuficiencia como el déficit de vitamina D no han demostrado ser más frecuentes en pacientes VIH que en la población general.

En nuestra muestra de pacientes VIH naïve para TAR realizamos un análisis de los niveles de vitamina D y su asociación con factores demográficos, clínico-metabólicos e inmuno-virológicos. La prevalencia de déficit de vitamina D en nuestra cohorte fue menor que lo observado en otros trabajos como el de Gedela. K et al, con un déficit de 25-(OH)D₃ presente en el 58,5% (55) y también con respecto a los resultados del estudio EuroSIDA, en el que se incluye a pacientes en tratamiento con antirretrovirales (42).

Encontramos una relación estadísticamente significativa entre la estación del año en la que se realizó la determinación analítica empleada en el estudio y los niveles de 25-(OH)D₃, como en otros estudios de la literatura (42). Existía una mayor prevalencia de 25-(OH) D₃ < 30 ng/ml en invierno (OR 5,46; IC 95% 2,28 – 13,07, p = 0,001) y menor en verano (OR 0,216; IC 95% 0,087 – 0,536, p = 0,001). También con cifras de 25-(OH) D₃ < 20 ng/ml encontramos una diferencia significativa en invierno (OR 3,13; IC 95% 1,67 – 5,87, p = 0,001) y en verano (OR 0,29; IC 95% 0,095 – 0,897, p = 0,024).

La presencia de niveles bajos de vitamina y su asociación con el nivel de estudios ha sido estudiada previamente en la literatura. En el estudio transversal de M. Marco et al. se vio que en los estudiantes de la facultad de medicina de la universidad de Las Palmas de Gran Canaria, el género masculino y el tratamiento con suplementos vitamínicos, se asociaban con niveles de 25-(OH) D₃ < 30 ng/ml (63). Esta relación entre la insuficiencia y/o déficit de vitamina D y los estudios se ha intentado establecer atendiendo al menor número de horas de exposición solar al que los estudiantes se ven expuestos. En nuestro trabajo parece existir una asociación independiente entre tener estudios medios y el déficit de vitamina D. Sin embargo, no se halló ninguna asociación entre insuficiencia ni déficit de 25-(OH) D₃ con otros predictores establecidos como son la edad y el sexo. Esto puede relacionarse con el hecho de que los pacientes incluidos en nuestra cohorte VIH son más jóvenes que la población general, con muy pocos pacientes mayores de 60 años, y el porcentaje de mujeres es del 16,3% del total.

En cuanto a la relación de los niveles de la vitamina D con los factores de riesgo cardiovascular, en la literatura algunos estudios han encontrado una asociación entre la insuficiencia de vitamina D y la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y un IMC elevado, estableciendo un vínculo con el riesgo y la enfermedad cardiovascular (7,14,64–66). En nuestro estudio no hallamos asociación entre los niveles de 25-(OH) D₃ y la hipertensión arterial, la diabetes, el IMC, ni el tabaco. Con respecto al metabolismo del colesterol, el antecedente de dislipemia mostró una asociación independiente con niveles de 25-(OH) D₃ < 20 ng/ml. En un estudio previo se observó que la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH en el área mediterránea es baja, siendo el IMC y la edad los principales factores asociados con este síndrome(67).

En cuanto al perfil inmuno-virológico, un recuento de linfocitos CD4 < 200/ml se ha asociado en varios estudios con niveles bajos de 25-(OH) D₃(38). En nuestro trabajo, además de las estaciones del años (invierno/verano), un recuento de CD4 <200 /ml también se asoció de manera independiente con niveles de 25-(OH) D₃ < 30 ng/ml y niveles de 25-(OH) D₃ < 20 ng/ml. En nuestro grupo de pacientes infectados con el VIH, al tratarse de una población naïve para TAR sin influencia de este sobre las cifras de CD4, estos datos podrían explicarse por la unión de la vitamina D al VDR, que actúa como un sistema de activación y señalización del receptor de linfocitos T, modulando su proliferación (68). Este mecanismo podría explicar una relación entre el déficit de 25-(OH) D₃ y la progresión clínica de la infección por VIH, como se describe en algunos estudios (58). Por lo tanto, factores como el nivel de CD4 < 200/ml podrían ayudar a identificar a aquellos sujetos en riesgo de presentar déficit de 25-(OH) D₃.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. La población con VIH estudiada puede no ser representativa de toda la cohorte, pues sólo se eligieron aquellos pacientes que tenían al menos una determinación de 25-(OH) D₃ previamente al inicio del TAR. El grupo de pacientes con VIH presentaban una edad media mucho menor que la del grupo de población general y únicamente un 16,3% del grupo VIH positivo eran mujeres, pudiendo alterar la prevalencia de déficit de vitamina D. Por otro lado, los factores socioeconómicos y el color de la piel no fueron recogidos de forma rutinaria en nuestra base de datos. Otra de las limitaciones de nuestro estudio es que no se conocía el hábito dietético de todos los participantes y si tomaban fármacos que pudieran alterar los niveles basales de vitamina D, aunque se consideró que era poco probable en el tipo de

población definida. Tampoco se recogió la información sobre la suplementación de vitamina D.

Este trabajo se llevó a cabo en una ciudad española del litoral mediterráneo, por lo tanto, los datos presentados aquí no pueden aplicarse para todas las personas infectadas por el VIH en España. Además, se trata de un estudio transversal, por lo que no pueden determinarse relaciones causales. El impacto de la vitamina D en los factores dependientes del VIH debe ser abordado mediante estudios más amplios. Se necesitan estudios de cohorte para evaluar posibles relaciones entre el metabolismo de la vitamina D y la historia natural de la infección por el VIH y las enfermedades asociadas.

Como conclusión, en nuestro estudio observamos una elevada prevalencia de insuficiencia y déficit de vitamina D, tanto en población con infección por el VIH como en población general, sin diferencias significativas entre ambas. Y en el análisis de los posibles factores relacionados con los niveles de vitamina D en el grupo con VIH se observó una relación independiente entre el déficit de calcifediol y el invierno, tener estudios medios, el antecedente de dislipemia y, entre los factores dependientes del VIH, con un recuento de linfocitos $< 200/\text{ml}$. Es necesaria la realización de estudios longitudinales, de una mayor potencia, que nos permitan establecer la dirección y la causalidad de las relaciones observadas. Además, la asociación entre los niveles de 25-(OH) D₃ y determinadas enfermedades crónicas, cada vez más prevalentes en personas infectadas con el VIH debido en parte a la mayor supervivencia de estos en la era de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA), debe plantearnos la necesidad de realizar una detección sistemática de la insuficiencia o déficit de vitamina D. Nuestro grupo de pacientes con infección por VIH estaba constituido predominantemente por hombres caucásicos con una infección asintomática por VIH, y presentaban una elevada prevalencia de déficit de vitamina D, ¿sería recomendable hacer un screening de rutina a todos los pacientes VIH positivo?

III. Bibliografía

1. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Vol. 80, The American journal of clinical nutrition. 2004.
2. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. J Nutr. 2004;134(6):1299–302.
3. Bikle D, Adams J, Christakos S. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism: Seventh Edition. 2009. p. 141–9.
4. Christakos S, Ajibade D V., Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. Rheum Dis Clin North Am. 2012;38(1):1–11.
5. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. Vol. 95, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010. p. 471–8.
6. 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;96(7):1911–30.
7. Schulz M. Metabolismo de la Vitamina D: Rol en la Génesis de Enfermedades Vitamin D Metabolism: Role in the Genesis of Diseases. Int J Med Surg Sci. 2016;3(3):933–41.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266–81.
9. Brown AJ. Regulation of vitamin D action. Nephrol Dial Transplant. 1999;14(1):11–6.
10. Lips P, Van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(4):585–91.
11. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. Vol. 22, Eating and Weight Disorders. 2017. p. 27–41.

12. Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Extraskeletal Effects of Vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(3):571–94.
13. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011;364(3):248–54.
14. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews.* 2013. p. 976–89.
15. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? Vol. 92, *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* 2006. p. 26–32.
16. 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;96(1):53–8.
17. 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;84(1):18–28.
18. González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr.* 2012;107(5):755–64.
19. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. Vol. 39, *Nutrition Bulletin.* 2014. p. 322–50.
20. Cashman, K D. Dowling KG. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033–44.
21. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1–2):297–300.
22. Vaqueiro M, Baré M, Anton E, Andreu E, Avis DD. Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. *Med Clin.* 2007;129(8):287–91.

23. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, ??-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: Simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem.* 2008;41(9):676–80.
24. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(3):321–8.
25. Valverde NC, Gómez QJ, Manuel J. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? La 25-hidroxivitamina D el marcador del estatus corporal de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min.* 2014;(1):5–10.
26. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671–80.
27. Pilz S, Grübler M, Gaksch M, Schwetz V, Trummer C, Hartaigh B, et al. Vitamin D and mortality. In: *Anticancer Research.* 2016. p. 1379–88.
28. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, Perna L, Müller H, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):782–93.
29. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014;348(April):g1903.
30. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, Qiu W, Manson JE. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence. *Am Heart J.* 2014;167(3):283–91.
31. Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, Sun K, Cherubini A, Cappola AR, et al. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(2):203–9.

32. Yang CY, Leung PSC, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of vitamin D and autoimmunity: A comprehensive review. Vol. 45, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2013. p. 217–26.
33. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):127–36.
34. Yamshchikov A V, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract*. 2009;15(5):438–49.
35. Talat N, Perry S, Parsonnet J, Dawood G, Hussain R. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(5):853–5.
36. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 37, *International Journal of Epidemiology*. 2008. p. 113–9.
37. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. Vol. 50, *Journal of Clinical Virology*. 2011. p. 194–200.
38. Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(9):2222–30.
39. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Vol. 26, *Endocrine Reviews*. 2005. p. 662–87.
40. Villamor E. A potential role for vitamin D on HIV infection? *Nutr Rev*. 2006;64(5 Pt 1):226–33.
41. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):384–90.
42. 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*;25(10):1305–15.
43. 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;33(2):274–9.
 44. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Wei R, Kapiga S, Villamor E, et al. A randomized trial of multivitamin supplements and HIV disease progression and mortality. *N Engl J Med*. 2004;351(1):23–32.
 45. Friis H. Micronutrient interventions and HIV infection: a review of current evidence. *Trop Med Int Health*. 2006;11(12):1849–57.
 46. Kim JH, Gandhi V, Psevdos G, Espinoza F, Park J, Sharp V. Evaluation of Vitamin D Levels Among HIV-Infected Patients in New York City. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(3):235–41.
 47. Krishnan S, Wilson EMP, Sheikh V, Rupert A, Mendoza D, Yang J, et al. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis*. 2014;209(6):931–9.
 48. Pinzone MR, Di Rosa M, Celesia BM, Condorelli F, Malaguarnera M, Madeddu G, 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(14):1938–50.
 49. Hoffman RM, Lake JE, Wilhalme HM, Tseng C-H, Currier JS. Vitamin D Levels and markers of inflammation and metabolism in HIV-infected individuals on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015;31:1–8.
 50. Deeks SG, Lewin SR, Havlir D V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. Vol. 382, *The Lancet*. 2013. p. 1525–33.
 51. 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.
52. 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;17(4):513–20.
 53. Welz T, Childs K, Ibrahim F, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *Aids*. 2010;24(12):1923–8.
 54. Havers FP, Detrick B, Cardoso SW, Berendes S, Lama JR, Sugandhavesa P, et al. Change in vitamin D levels occurs early after antiretroviral therapy initiation and depends on treatment regimen in resource-limited settings. *PLoS One*. 2014;9(4):13–5.
 55. 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;25(7):488–92.
 56. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20(17):2165–74.
 57. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Gangemi S, Iaria C, Cascio A. Vitamin D deficiency in HIV infection: Not only a bone disorder. Vol. 2015, *BioMed Research International*. 2015.
 58. Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM, Spiegelman D, Aboud S, Hertzmark E, et al. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. *PLoS One*. 2010;5(1):e8770.
 59. Legeai C, Vigouroux C, Souberbielle JC, Bouchaud O, Boufassa F, Bastard JP, et al. Associations between 25-Hydroxyvitamin D and Immunologic, Metabolic, Inflammatory Markers in Treatment-Naïve HIV-Infected Persons: The ANRS CO9 «COPANA» Cohort Study. *PLoS One*. 2013;8(9).
 60. Griffin AT, Arnold FW. Review of metabolic, immunologic, and virologic consequences of suboptimal vitamin D levels in HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*;26(9):516–25.

61. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl D a, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23–45.
62. JC S, JJ B, JM L, Plebani M, Shoenfeld Y, TJ W, et al. - Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and. *Bone.* 2010;47(4):729–35.
63. Marco MVG, Pescador AM, Rodríguez EG, Santana SG, Padilla EG, Santana PS, et al. Factores relacionados con insuficiencia de vitamina D en estudiantes de Medicina de Gran Canaria. *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2010.
64. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2012;109(3):359–63.
65. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117(4):503–11.
66. Masia M, Gutierrez F. [Vitamin D deficiency: one more piece of the puzzle of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients?]. Vol. 144, *Medicina clinica.* Spain; 2015. p. 118–20.
67. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Martín-Hidalgo A, Gutiérrez F. Síndrome metabólico en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en una cohorte del área mediterránea. Vol. 128, *Medicina Clínica.* 2007.
68. von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol.* 2010;11(4):344–9.

IV. Tablas y Figuras

Tabla 1. Características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes VIH positivos.

Variables	Nº (%) de Participantes
Sexo	
Hombre	149 (83,7)
Mujer	29 (16,3)
Edad (Media ± DE)	37,17 ± 10,02
Etnia (3 pérdidas)	
Caucásico	173 (97,2)
No Caucásico	2 (2,8)
Estadio Infección VIH	
A1	83 (46,6)
A2	57 (32)
A3	16 (9)
B1	5 (2,8)
B2	6 (3,4)
B3	2 (1,1)
C1	1 (0,6)
C2	1 (0,6)
C3	7 (3,9)
SIDA	
No	169 (94,9)
Sí	9 (5,1)
Niveles de Estudios:	
Sin estudios	9 (5,1)
Estudios Primarios	55 (30,9)
Estudios Medios	39 (21,9)
Estudios Superiores	49 (27,5)
IMC	
Mediana (RIC), Kg/m ²	24,32 (22,15-26,88)
Hipertensión arterial	
No	144 (80,9)
Sí	34 (19,1)
Diabetes Mellitus	
No	171 (96,1)
Sí	7 (3,9)
Dislipemia (1 pérdida)	
No	135 (75,8)
Sí	42 (23,6)
Hábito tabáquico	
No	112 (62,9)
Si	66 (37,1)
ALT (GPT) (11 pérdidas)	
Normal (<50 U/L)	133 (74,7)
Elevado (≥50 U/L)	34 (19,1)
AST (GOT) (11 pérdidas)	
Normal (<40 U/L)	132 (74,2)
Elevado (≥40 U/L)	35 (19,7)

FA (2 pérdidas)	
Normal (<140 U/L)	173 (97,2)
Elevado (≥140 U/L)	34 (19,1)
cHDL mg/dl (2 pérdidas)	
<40	88 (49,4)
≥40	88 (49,4)
Calcio mEq/L (3 pérdidas)	
Normal (8-10,5)	175 (98,3)
Hipocalcemia (<8,5)	0 (0)
Fósforo mEq/L (2 pérdidas)	
Normal (2,5-4,5)	172 (96,6)
Hipofosfatemia (<2,5)	4 (2,2)
Niveles de 25(OH)D₃	
>30 ng/ml	47 (26,4)
<30 ng/ml	131 (73,6)
<20 ng/ml	69 (38,8)
<10 ng/ml	13 (7,3)
Linfocitos T CD4 / mm³	
>350	96 (53,9)
200-350	48 (27)
<200	34 (19,1)
Carga viral copias/ml	
Mediana	60357
RIC	18055-136163

IMC: índice de masa corporal; RIC: rango intercuartílico; FA: fosfatasa alcalina; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 2. Características epidemiológicas y analíticas del grupo de pacientes VIH negativo.

Variab les	N° (%) de Participantes
Sexo	
Hombre	1637 (21,1)
Mujer	6125 (78,9)
Edad (Media ± DE)	
	59,92 ± 15,83
Niveles de 25(OH)D₃	
>30 ng/ml	2437 (31,4)
<30 ng/ml	5325 (68,6)
<20 ng/ml	2628 (33,9)
<10 ng/ml	468 (6)

DE: desviación estándar

Figura 1. Prevalencia de los distintos puntos de corte de 25(OH)D₃ en ambos grupos.

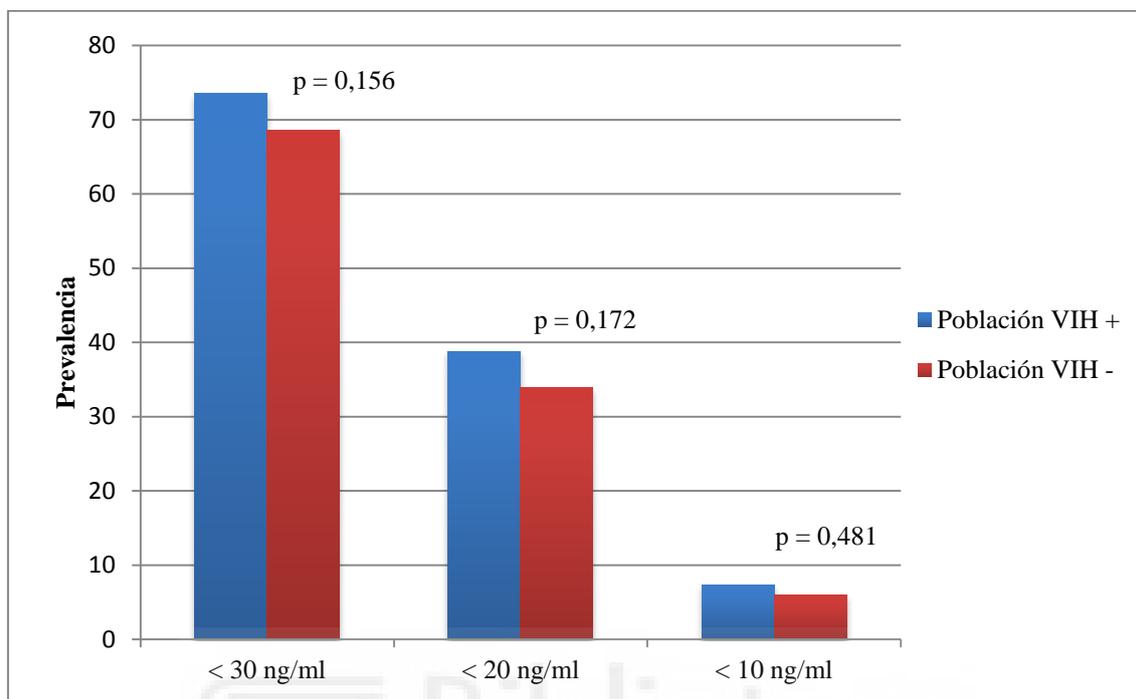


Tabla 3. Comparación de prevalencias de insuficiencia, déficit y déficit severo de 25(OH)D₃ entre pacientes VIH positivos y población general no VIH por sexo, estaciones del año y grupos de edad.

Niveles de 25(OH)D ₃	Variables	Grupo VIH: 178	Población General: 7762	Valor de p
< 30 ng/ml	Sexo			
	Hombre; n (%)	106 (71,1)	1204 (73,5)	0,561
	Mujer; n (%)	25 (86,2)	4121 (67,3)	0,029
	Estación del año			
	Invierno; n (%)	64 (90,1)	1812 (74,4)	0,002
	Primavera; n (%)	36 (67,9)	1532 (75,7)	0,198
	Verano; n (%)	10 (43,5)	778 (57,7)	0,203
	Otoño; n (%)	21 (67,7)	1203 (61,6)	0,578
	Edad			
	< 30 años	32 (72,7)	237 (72,9)	0,978
30-50 años	81 (71,7)	1253 (71)	0,915	
> 50 años	18 (85,7)	3835 (67,6)	0,1	
< 20 ng/ml	Sexo			
	Hombre; n (%)	53 (35,6)	628 (38,4)	0,538
	Mujer; n (%)	16 (55,2)	2000 (32,7)	0,016

	Estación del año			
	Invierno; n (%)	39 (54,9)	1004 (41,2)	0,027
	Primavera; n (%)	18 (34)	906 (44,7)	0,126
	Verano; n (%)	4 (17,4)	276 (20,5)	0,716
	Otoño; n (%)	8 (25,8)	442 (22,6)	0,667
	Edad			
	< 30 años	14 (31,8)	94 (28,9)	0,725
	30-50 años	45 (39,8)	547 (31)	0,05
	> 50 años	10 (47,6)	1987 (35)	0,255
	Sexo			
	Hombre; n (%)	8 (5,4)	122 (7,5)	0,413
	Mujer; n (%)	5 (17,2)	346 (5,6)	0,022
< 10 ng/ml	Estación del año			
	Invierno; n (%)	8 (11,3)	189 (7,8)	0,262
	Primavera; n (%)	4 (7,5)	169 (8,3)	0,835
	Verano; n (%)	0 (0)	49 (3,6)	0,352
	Otoño; n (%)	1 (3,2)	61 (3,1)	0,974
	Edad			
	< 30 años	2 (4,5)	8 (2,5)	0,339
	30-50 años	10 (8,8)	67 (3,8)	0,009
	> 50 años	1 (4,8)	393 (6,9)	0,696

Tabla 4. Análisis univariante de factores sociodemográficos, clínicos, analíticos e inmuno-virológicos del grupo VIH con los niveles de 25(OH)D₃ en el umbral de 30 ng / ml.

Variable	Grupo VIH: 178	Nivel VitD <30 ng/ml = 131	Nivel VitD ≥30 ng/ml = 47	p Valor	
Edad (años)	37,17 ± 10,02	37,75 ± 10,59	35,57 ± 8,12	0,151	
< 30 (%)	44 (24,7)	32 (72,7)	12 (27,3)	0,88	
30-50 (%)	113 (63,5)	81 (71,7)	32 (28,3)	0,445	
> 50 (%)	21 (11,8)	18 (85,7)	3 (14,3)	0,18	
Sexo	Hombre, n (%)	149 (83,7)	106 (71,1)	43 (28,9)	0,092
Raza	Caucásico, n (%)	173 (97,2)	126 (72,8)	47 (27,2)	0,327
Estudios	Ningunos	9 (5,1)	8 (88,9)	1 (11,1)	0,609
	Primarios	55 (30,9)	40 (72,7)	15 (27,3)	
	Medios	39 (21,9)	31 (79,5)	8 (20,5)	
	Superiores	49 (27,5)	35 (71,4)	14 (28,6)	
Estación	Invierno, n (%)	71 (39,9)	64 (90,1)	7 (9,9)	< 0,001

	Primavera, n (%)	53 (29,8)	36 (67,9)	17 (32,1)	0,264
	Verano, n (%)	23 (12,9)	10 (43,5)	13 (56,5)	<0,001
	Otoño, (n%)	31 (17,4)	21 (67,7)	10 (32,3)	0,416
Hipertensión Arterial	Si, n (%)	34 (19,1)	29 (85,39)	5 (14,7)	0,085
Diabetes Mellitus	Si, n (%)	7 (3,9)	6 (85,7)	1 (14,3)	0,458
Dislipemia	Si, n (%)	42 (23,6)	35 (83,3)	7 (16,7)	0,097
Tabaco	Prevalencia, n (%)	66 (37,1)	51 (77,3%)	15 (22,7%)	0,393
IMC	(Kg / m ²)	24,3 (22,2-26,9)	24,45 (21,8-27,4)	24,32 (22,9-26,3)	0,264
Colesterol	(mg / dl)	156 (135-181)	160 (136-184)	152 (132-171)	0,064
cLDL	(mg / dl)	92 (78-112)	95 (78-117)	87 (77-105)	0,091
cHDL	(mg / dl)	39 (31-48)	40 (33-49)	37 (27-45)	0,074
Triglicéridos	(mg / dl)	92 (70-135)	97 (70-135)	83 (68-123)	0,197
Creatinina sérica	(mg / dl)	0,85 (0,76-0,92)	0,84 (0,75-0,91)	0,86 (0,79-0,93)	0,424
Calcio sérico	(mg / dl)	9,3 (9,1-9,5)	9,3 (9,1-9,6)	9,3 (9,1-9,5)	0,866
GOT	UI / L	29 (23-37)	29 (23,36,5)	29,5 (23-37)	0,941
GPT	UI / L	32 (23-46)	32 (22-46)	32,5 (25,8-46)	0,588
FA	UI / L	76,7 ± 22,1	78,54 ± 22,9	77,1 ± 19,7	0,886
Estadio CDC	A, n (%)	156 (87,6)	115 (73,7)	41 (26,3)	0,9
	B, n (%)	13 (7,3)	9 (69,2)	4 (30,8)	
	C, n (%)	9 (5,1)	7 (77,8)	2 (22,2)	
Linfocitos CD4	n / ml	379,8 ± 207,4	380,4 ± 213,3	378,2 ± 192,2	0,951
	< 200, n (%)	34 (19,1)	27 (79,4)	7 (20,6)	0,392
	200-350, n (%)	48 (27)	32 (66,7)	16 (33,3)	0,203
	> 350, n (%)	96 (53,9)	72 (75)	24 (25)	0,646
Log₁₀ CV		4,8 (4,3-5,1)	4,9 (4,3-5)	4,9 (4,2-5,6)	0,191

IMC: índice de masa corporal; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; FA: fosfatasa alcalina; Log₁₀CV: logaritmo de la carga viral.

Tabla 5. Análisis univariante de factores socio-demográficos, clínicos, analíticos e inmuno-virológicos del grupo VIH con los niveles de 25(OH)D₃ en el umbral de 20 ng / ml.

Variable		Grupo VIH: 178	Nivel VitD < 20 ng/ml = 131	Nivel VitD ≥ 20 ng/ml = 47	p Valor
Edad	(años)	37,17 ± 10,02	37,68 ± 10,3	36,85 ± 9,9	0,593
	< 30 (%)	44 (24,7)	14 (31,8)	30 (68,2)	0,276
	30-50 (%)	113 (63,5)	45 (39,8)	68 (60,2)	0,702
	> 50 (%)	21 (11,8)	10 (47,6)	11 (52,4)	0,375
Sexo	Hombre, n (%)	149 (83,7)	53 (35,6)	96 (64,4)	0,047
Raza	Caucásico, n (%)	173 (97,2)	64 (37)	109 (63)	<0,05
Estudios	Ningunos	9 (5,1)	6 (66,7)	3 (33,3)	0,078
	Primarios	55 (30,9)	19 (34,5)	36 (65,5)	0,440
	Medios	39 (21,9)	21 (53,8)	18 (46,2)	0,029
	Superiores	49 (27,5)	14 (28,6)	35 (71,4)	0,085
Estación	Invierno, n (%)	71 (39,9)	39 (54,9)	32 (45,1)	<0,001
	Primavera, n (%)	53 (29,8)	18 (34)	35 (66)	0,392
	Verano, n (%)	23 (12,9)	4 (17,4)	19 (82,6)	0,024
	Otoño, (n%)	31 (17,4)	8 (25,8)	23 (74,2)	0,103
Hipertensión Arterial	Si, n (%)	34 (19,1)	14 (41,2)	20 (58,8)	0,748
Diabetes Mellitus	Si, n (%)	7 (3,9)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,821
Dislipemia	Si, n (%)	42 (23,6)	25 (59,5)	17 (40,5)	0,002
Tabaco	Prevalencia, n (%)	66 (37,1)	27 (40,9)	39 (59,1)	0,652
IMC	(Kg / m ²)	24,3 (22,2- 26,9)	24,9 (21,6-26,9)	24,1 (22,3-26,9)	0,898
Colesterol	(mg / dl)	156 (135- 181)	165 (139-193,5)	151 (133-176)	0,024
LDL	(mg / dl)	92 (78-112)	97,5 (33,5-51,5)	90 (78-110)	0,207
HDL	(mg / dl)	39 (31-48)	41 (33,5-51,5)	38 (30-47)	0,052
Triglicéridos	(mg / dl)	92 (70-135)	99 (72-167)	88,5 (68,3-122,8)	0,115
Creatinina sérica	(mg / dl)	0,85 (0,76- 0,92)	0,84 (0,7-0,9)	0,85 (0,79-0,93)	0,191
Calcio sérico	(mg / dl)	9,3 (9,1- 9,5)	9,3 (9,1-9,5)	9,3 (9,2-9,6)	0,199
GOT	UI / L	29 (23-37)	30 (23,3-38,5)	29 (23-36)	0,993
GPT	UI / L	32 (23-46)	34,5 (22-46)	30 (24-45)	0,742
FA	UI / L	76,7 ± 22,1	72 (60-88,5)	76 (62-87)	0,457

Estadio CDC	A, n (%)	156 (87,6)	61 (39,1)	95 (60,9)	0,805
	B, n (%)	13 (7,3)	3 (23,1)	10 (76,9)	0,228
	C, n (%)	9 (5,1)	5 (55,6)	4 (44,4)	0,289
Linfocitos CD4	n / ml	379,8 ± 207,4	385,2 ± 243,4	376,3 ± 182,04	0,794
	< 200, n (%)	34 (19,1)	16 (47,1)	18 (52,9)	0,270
	200-350, n (%)	48 (27)	21 (43,8)	27 (56,3)	0,407
	> 350, n (%)	96 (53,9)	32 (33,3)	64 (66,7)	0,108
Log₁₀ CV		4,8 (4,3-5,1)	4,8 (4,2-5,1)	4,8 (4,3-5,2)	0,478

IMC: índice de masa corporal; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; FA: fosfatasa alcalina; Log₁₀CV: logaritmo de la carga viral.

Tabla 6. Análisis multivariante en el grupo VIH positivo de factores epidemiológicos, clínicos e inmuno-virológicos con niveles de 25(OH) D₃ en el punto de corte de 30 ng/ml y 20 ng/ml.

Variable	Odds Ratios	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	p Valor
Nivel 25(OH)D₃ < 30 ng/ml				
Invierno	6,89	2,77	17,18	<0,001
Estudios Medios	1,9	0,76	4,8	0,166
Dislipemia	2,36	0,91	6,13	0,077
CD4 < 200 / ml	3,11	1,09	8,92	0,034
Log Carga Viral	0,62	0,39	1,006	0,053
Nivel 25(OH)D₃ < 20 ng/ml				
Invierno	4,38	2,13	8,99	<0,001
Estudios Medios	3,14	1,41	7,02	0,005
Dislipemia	3,72	1,69	8,17	0,001
CD4 < 200 / ml	2,62	1,05	6,57	0,04
Log ₁₀ Carga Viral	0,75	0,51	1,11	0,155

