

**MASTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Y SALUD INTERNACIONAL**



**ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA EVALUAR EL CAMBIO DE
LAS CONCENTRACIONES DE 25-HIDROXI VITAMINA D EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH TRAS INICIO DE
TRATAMIENTO CON CALCIFEDIOL.**

AUTOR:

LCDA. Victoria Callejo Hurtado

TUTOR:

DR. D. Enrique Bernal Morell

Curso académico 2015-2016

ÍNDICE

Resumen/Abstract	2
1. Introducción	4
2. Objetivos	9
2.1 Objetivo principal	9
2.2 Objetivos secundarios	9
3. Hipótesis de trabajo	10
4. Material y métodos	10
4.1 Diseño	10
4.2 Población a estudio	11
4.3 Criterios de inclusión	11
4.4 Criterios de exclusión	11
4.5 Variables	12
4.5.1 <i>Variable principal</i>	12
4.5.2 <i>Variables secundarias</i>	12
4.6 Evaluación de los niveles sanguíneos de 25-OH vitamina D	13
4.7 Fuentes y recogida de datos	13
4.8 Tamaño muestral	14
4.9 Análisis de datos	15
4.10 Limitaciones del estudio	16
4.11 Aspectos éticos y legales	16
4.12 Aspectos relacionados con el uso de Calcifediol	17
5. Resultados	17
5.1 Análisis descriptivo	17
5.2 Contraste de hipótesis	19
5.2.1 <i>Evaluación de la seguridad y eficacia de los dos brazos de tratamiento</i>	19
5.2.2 <i>Prevalencia de osteopenia y factores asociados</i>	24
6. Discusión	24
7. Conclusiones	28
Bibliografía	29
Anexos	32

RESUMEN

Antecedentes: El déficit de vitamina D es muy frecuente en los pacientes con infección por el VIH. Hasta la fecha son pocos los estudios realizados en esta población que nos permitan establecer la dosis óptima de vitamina D, y las recomendaciones de las sociedades científicas no son uniformes. Nuestro objetivo es comparar, en pacientes con infección por el VIH y con niveles plasmáticos de 25-hidroxi vitamina D < 20 ng/ml, dos pautas distintas de suplementos de calcifediol (semanal vs choque) con el fin de valorar si elevan por igual dichos niveles, a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento

Material y métodos: Estudio piloto de una cohorte prospectiva, que incluye pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral estable y presentan déficit de 25-hidroxi vitamina D plasmática, realizada ésta mediante el método *Elecsys Vitamin D total* (Roche). El criterio de valoración principal será el efecto de la interacción de los dos factores del estudio (tiempo y tratamiento) sobre los niveles de 25-OH vitamina D. Para evaluar el efecto de los dos tipos de tratamiento se ha empleado una ANOVA mixta y se ha aplicado la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

Resultados: se ha analizado un total de 47 pacientes, divididos en dos grupos según el tratamiento recibido (semanal: N=30; choque: N= 17). Se observa un efecto significativo de la interacción de los factores “grupo de tratamiento” y “tiempo” en los niveles de 25-hidroxi vitamina D plasmática, $F(1,5, 42,7) = 30,15$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,519$. Existe una elevación significativa de las concentraciones de vitamina D desde la visita basal hasta las 12 semanas de tratamiento en la terapia semanal ($p < 0,001$), y hasta las 24 semanas en ambos grupos ($p < 0,001$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de vitamina D entre calcifediol semanal vs calcifediol choque a las 24 semanas de tratamiento ($p = 0,399$).

Conclusiones: Tanto la administración de calcifediol 0,266 mg semanal durante 12 semanas y posteriormente cada 15 días como la terapia con calcifediol 3 mg cada 12 semanas consiguen elevaciones significativas de las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D a las 24 semanas de tratamiento. La terapia de choque consigue alcanzar concentraciones plasmáticas similares de 25-hidroxi vitamina D con respecto a la terapia semanal a las 24 semanas de tratamiento.

Palabras clave: 25-hidroxi vitamina D, calcifediol, VIH

ABSTRACT

Background: Vitamin D deficiency is common in HIV infected patients. To date there are few studies performed in this population that allow us to establish the optimal dose of vitamin D, and the recommendations of scientific societies are not uniform. The aim of this study was to compare, in HIV infected patients with and 25-hydroxy vitamin D plasma levels less than 20 ng/ml, two different regimens of calcifediol supplements (“weekly” vs “high dose”) in order to assess whether 25-hydroxy vitamin D levels at 12, 24 and 48 weeks of treatment are elevated similarly.

Material and Methods: Pilot study, prospective cohort, including HIV infected patients on stable antiretroviral treatment and low plasma levels of 25-hydroxy vitamin, made it through the Elecsys Vitamin D Total (Roche) method. The primary endpoint was the effect of the interaction of the two factors of the study (time and treatment) on the levels of 25-OH vitamin D. To evaluate the effect of the two types of treatment it has been used a mixed ANOVA and it has applied the Bonferroni correction for multiple comparisons.

Results: We analyzed 47 patients, divided into two groups according to treatment received (“weekly”: N = 30; “high dose”: N = 17). A significant effect of the interaction between "treatment group" and "time" on the plasma levels of 25-hydroxy vitamin D was observed, $F(1.5, 42.7) = 30.15$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.519$. There was a significant elevation of levels of vitamin D from baseline to 12 weeks after treatment in weekly group ($p < 0.001$), and up to 24 weeks in both groups ($p < 0.001$). We found no statistical significant differences in vitamin D levels between “weekly” and “high dose” groups after 24 weeks of treatment ($p = 0.399$).

Conclusions: Both groups, the administration calcifediol 0.266 mg weekly for 12 weeks and then every 15 days and calcifediol 3 mg every 12 weeks achieved significant elevations in plasma levels of 25-hydroxy vitamin D at 24 weeks of treatment. “High dose” therapy it achieves similar plasma concentrations of 25-hydroxy vitamin D compared to “the weekly” after 24 weeks of treatment.

1. INTRODUCCIÓN

Antecedentes y estado actual del tema

La historia natural de la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado drásticamente con la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR). En la actualidad, en la mayoría de los pacientes, es posible conseguir una supresión vírica prolongada con una mejoría de la esperanza de vida, de manera que la morbimortalidad por eventos definitorios de sida se ha reducido de forma significativa [1]. Este hecho explica que la principal causa de morbimortalidad, en los pacientes que reciben TAR, se haya modificado en los últimos años, siendo de especial relevancia en la actualidad los procesos no asociados con el VIH, como las enfermedades cardiovasculares, renales, neoplásicas y óseas [2]. La inflamación permanente y la activación inmune crónica podrían ser claves en la progresión del VIH y en el desarrollo de estas complicaciones no asociadas a sida.

En los últimos años ha aumentado el interés por la vitamina D y sus implicaciones en pacientes con infección por el VIH. Se ha evaluado el efecto inmunomodulador de esta vitamina, existiendo una evidencia cada vez mayor que sugiere la participación del déficit de la misma en la progresión de la infección por VIH, así como de otras enfermedades como la diabetes mellitus, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus, etc. [3].

Desde que Adolf Windaus descubrió la vitamina D en 1928, se han producido numerosos avances en la investigación de la misma, inicialmente enfocada a sus efectos metabólicos y en los últimos años extendiéndose a otros ámbitos, como son la enfermedad cardiovascular, la inflamación, las infecciones y el cáncer [4, 5].

La principal fuente natural de vitamina D es la síntesis dérmica por la exposición de los rayos ultravioleta de la luz del sol, que convierten la 7-dehidrocolesterol en vitamina D₃ (colecalfiferol), tras un reordenamiento de la molécula. Además de la síntesis cutánea, una pequeña proporción de esta vitamina puede obtenerse de los alimentos, tanto de origen animal (colecalfiferol) como vegetal (ergocalciferol). Las fuentes más ricas de vitamina D son los ácidos grasos del pescado azul, el hígado (de bacalao y ternera), la yema de los huevos y los lácteos [6,7].

Una vez en el torrente sanguíneo, un 10-20% de la vitamina D se encuentra unida a la albúmina y un 80-90% a la proteína de unión denominada “Vitamin D Binding Protein” (DBP), que la transporta al hígado, donde la enzima 25 hidroxilasa la transforma en 25-hidroxi vitamina D (25(OH) D, calcidiol o calcifediol). Ésta es la forma circulante principal y tiene una vida media de hasta 3 semanas, por lo que es el marcador más preciso para valorar el estatus corporal de la vitamina D. No obstante, este metabolito es inactivo, precisando por ello una segunda hidroxilación en el túbulo renal regulada por la enzima 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1) del sistema citocromo P450, que transforma esta sustancia en 1,25-dihidroxi vitamina D (1,25(OH)₂ D o calcitriol). Esta es la forma más activa la cual muestra una vida media muy corta, de 4-6 horas [3,8]. La enzima 1-alfa-hidroxilasa se expresa también en tejido extrarrenal, incluyendo piel, vasos sanguíneos, tracto gastrointestinal, osteoclastos y osteoblastos [9]. En el túbulo renal, además de esta enzima, encontramos la 24-alfa-hidroxilasa (CYP24), la cual hidroxila el calcitriol produciendo un metabolito inactivo con el fin de impedir la producción excesiva de vitamina D activa, y como consecuencia de ello la hipercalcemia.

El calcitriol ejerce su acción uniéndose a su receptor específico intracelular (VDR) en los tejidos diana, regulando de este modo la transcripción de genes. Su función principal es la de mantener la homeostasis del calcio y fósforo, actuando principalmente a nivel del enterocito y el hueso [8]. Su déficit se ha asociado a hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundario, que podrían llevar a una desmineralización ósea, osteoporosis y por lo tanto a una mayor probabilidad de fracturas óseas. Con posterioridad el VDR se ha descubierto en otros tejidos (músculo, corazón, cerebro, piel, colon, mama, próstata, etc.) así como en leucocitos humanos, ejerciendo la vitamina D en éstos una función primordial en diferentes procesos, algunos de ellos no totalmente conocidos y siendo los más destacados el efecto inmunomodulador, el metabolismo de la glucosa y la función muscular y neurocognitiva [3,9,10].

El déficit de vitamina D es muy prevalente entre los pacientes con infección por el VIH. Como ejemplo cabe destacar el estudio de Eurosida, donde se observó que hasta el 83% de los pacientes que recibían TAR tuvieron niveles bajos de vitamina D [10]. Sin embargo, los datos son contradictorios en cuanto a si la deficiencia de vitamina D en este grupo de pacientes es más frecuente que en la población general [14]. Ésta variación en las tasas de prevalencia entre los diferentes estudios se debe al establecimiento de distintos puntos de corte utilizados para definir la deficiencia, a la

variabilidad de latitudes o del número de pacientes de raza negra, grado de inmunodeficiencia (avanzada o no), etc.

A pesar de ello existen varias razones por las cuáles los pacientes infectados por el VIH pueden tener un mayor riesgo de hipovitaminosis D, ya que numerosos estudios transversales reconocen tanto la influencia de factores de riesgo tradicionales (piel oscura, déficit en la dieta, escasa exposición al sol, obesidad, insuficiencia renal crónica, etc.) como de factores propios del VIH (antirretrovirales específicos y la activación inmune crónica asociada al VIH) [15,16]. En este último punto cabe destacar que el fármaco antirretroviral que más se ha relacionado con el déficit de vitamina D es Efavirenz. Éste es un potente inductor de la enzima 24-alfa-hidroxilasa que, como describimos al inicio del apartado, hidroxila el calcitriol produciendo la forma inactiva de la vitamina D, disminuyendo así su función [17]. Sin embargo, a pesar de su acción sobre esta vitamina, no se ha podido demostrar un efecto específico de los ITINN sobre la mineralización ósea.

No existe consenso sobre la concentración idónea de 25-hidroxi vitamina D en sangre. Algunas guías asumen como adecuados valores séricos > 20 ng/ml (50 nmol/L) para la población menor de 65 años y > 30 ng/ml (75 nmol/L) para mayores de 65 años, con el fin de mantener la integridad del sistema inmune, óseo y muscular [11,12], mientras que otros autores defienden la necesidad de mantener niveles por encima de 30ng/ml en cualquier rango de edad. Por este motivo, el punto de corte para definir el déficit de vitamina D también está actualmente en debate. La guía de práctica clínica de la Endocrine Society [13] y otros estudios, definen *insuficiencia* de vitamina D cuando los niveles séricos están entre 20 y 30 ng/ml (52,5-72,5 nmol/L) y *déficit* cuando son < 20 ng/ml (50nmol/L), aunque consideran que los niveles superiores a 20 ng/ml son suficientes para mantener una adecuada regulación del metabolismo óseo.

Aunque queda demostrado que la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes VIH es elevada, en el momento actual no está indicado el cribado universal pero sí su evaluación y sospecha, especialmente en pacientes con baja densidad mineral ósea (DMO) o alteraciones tubulares (baja reabsorción tubular de fosfato, hiperfosfaturia), donde además estaría indicada la determinación de PTH junto con la de vitamina D [21]. Las guías de la European AIDS Clinical Society (EACS) de 2015 recomiendan el cribado del déficit de vitamina D en pacientes con baja DMO o alto riesgo de fractura,

así como considerar su determinación en pacientes con factores de riesgo para hipovitaminosis D, como son la piel oscura, exposición solar limitada, déficit alimentario, malabsorción, obesidad y determinados TAR (inicio de la terapia o tratamiento prolongado), en concreto Efavirenz [22].

En la población VIH los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto un elevado riesgo de presentar menor densidad mineral ósea y de padecer osteoporosis y osteopenia, siendo este riesgo superior en pacientes que reciben TAR con respecto a aquellos que lo han suspendido o que no lo han iniciado en el momento del estudio [18,19]. La etiopatogenia de la osteoporosis en los pacientes con infección por VIH es multifactorial, ya que intervienen tanto los factores relacionados con el paciente como aquellos que dependen de la propia infección (estado proinflamatorio crónico) y del tratamiento antirretroviral [18]. Aunque se ha observado que cualquier régimen de TAR puede condicionar una pérdida de DMO, Tenofovir es el fármaco antirretroviral que más asociación ha demostrado con la osteoporosis, ejerciendo un efecto específico sobre la mineralización ósea [20]. El papel etiológico de los inhibidores de la proteasa sobre la osteoporosis es controvertido.

A pesar de que en la población general numerosos ensayos clínicos aleatorizados ponen de manifiesto una mejoría significativa de la DMO y el riesgo de fractura con la administración de suplementos de vitamina D y calcio, este punto supone todavía un gran desconocimiento en la población VIH. Esto es debido a que existe una gran variabilidad entre los estudios (tipo de población seleccionada, dosis administradas de vitamina D, etc.), aunque se sugiere cierto beneficio en cuanto a la conservación de la masa ósea gracias a la administración de estos suplementos [23]. No obstante, al igual que en la población general, los ensayos clínicos demuestran la importancia y el beneficio obtenido al asociar vitamina D y calcio a los fármacos específicos para el tratamiento de la osteoporosis, especialmente bifosfonatos, siendo ésta una de las principales indicaciones de la administración de esta vitamina [24].

Dadas las consecuencias del déficit de vitamina D descritas anteriormente se recomienda en la actualidad un aporte adecuado con la ingesta, que supone entre 800 y 2000 UI/día. El problema fundamental radica en el escaso contenido de esta vitamina en los alimentos, siendo necesario añadir suplementos en numerosos pacientes. La mayoría

de autores recomiendan la administración de vitamina D suplementaria cuando los valores son inferiores a 20 ng/ml [23].

La pauta de administración de los suplementos de vitamina D en la población general no está adecuadamente establecida. La mayoría de los datos de los que disponemos proceden de estudios que han utilizado regímenes posológicos diferentes, con o sin dosis de choque, administración diaria o intermitente, etc. de manera que la pauta más adecuada es desconocida y precisamos de más estudios para su determinación [25].

En la población VIH los estudios realizados se basan principalmente en la administración de suplementos orales de vitamina D₃ (colecalfiferol) o D₂ (ergocalciferol) [26,27]. Dada la tendencia española al uso de calcifediol, debería ser aclarada de forma adecuada la relación riesgo/beneficio, la eficacia y la seguridad de este suplemento en pacientes VIH, ya que éste ha demostrado en la población general una efectividad entre 4 y 5 veces superior a la vitamina D₃ a la hora de elevar las concentraciones séricas de 25-hidroxi vitamina D [28]. Recientemente se ha publicado un estudio español basado en el uso de calcifediol, con el objetivo valorar el efecto de una dosis mensual de 16.000 UI sobre los niveles de 25-hidroxi vitamina D plasmáticos frente a la educación alimentaria y la exposición al sol. Se demostró una elevación significativa de las concentraciones de vitamina D con esta pauta en comparación con el grupo que no tomó el suplemento, consiguiendo los niveles de suficiencia en la mayoría de los pacientes [30]

Justificación del estudio

El déficit de vitamina D es muy frecuente en los pacientes con infección por el VIH. Parece existir una asociación entre la hipovitaminosis D y la disminución de la DMO y, aunque los datos son limitados, se sugiere que los suplementos de vitamina D son beneficiosos y seguros, especialmente cuando se asocian a bifosfonatos en pacientes con osteoporosis y para prevenir la pérdida de DMO ante la toma de determinados antirretrovirales.

Hasta la fecha son pocos los estudios realizados en humanos adultos con VIH que nos permitan establecer conclusiones exactas con respecto a la dosis óptima de vitamina D, y las recomendaciones de las sociedades científicas no son uniformes (la mayoría dejan un margen terapéutico ancho: desde dosis de 1000-1200 UI al día hasta 10.000 UI/día).

Existe sólo un estudio en esta población, citado anteriormente, con administración de calcifediol, a pesar de ser este el suplemento más utilizado en monoterapia en España.

Con el presente trabajo se pretende comparar, en pacientes con infección por el VIH y con niveles < 20 ng/ml, dos pautas distintas de suplementos de calcifediol con el objetivo de valorar si elevan por igual los niveles sanguíneos de 25-hidroxi vitamina D a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento.

En este estudio establecemos un régimen de choque con dosis más espaciadas, que podría resultar especialmente útil en pacientes infectados por VIH con escasa adherencia al tratamiento habitual.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Demostrar la igualdad de la administración de calcifediol 0,266 mg semanal durante 12 semanas y posteriormente cada 15 días en la elevación de los niveles plasmáticos de 25-hidroxi vitamina D comparada con calcifediol choque 3 mg cada 12 semanas en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral estable y presentan déficit de 25-hidroxi vitamina D, a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento.

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

Objetivos secundarios:

- Comparar la proporción de pacientes que alcanzan niveles de 25-hidroxi vitamina D por encima de 20 ng/ml en los dos grupos de tratamiento.
- Comparar la tolerabilidad y perfil de seguridad de los diferentes tratamientos.
- Evaluar la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con infección por VIH con tratamiento antirretroviral estable.
- Valorar los niveles de densidad mineral ósea y la puntuación T-Score (número de desviaciones estándar de la densidad mineral ósea de un individuo en comparación con una población de referencia normal) en los pacientes con

déficit de vitamina D, mediante la realización de densitometría ósea, y evaluar los factores asociados.

- Estudiar el cambio de los niveles de densidad mineral ósea tras la administración de las diferentes pautas de vitamina D a las 48 semanas de tratamiento.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral tienen una elevada prevalencia de déficit de vitamina D. La administración de calcifediol choque 3 mg (180.000 UI) cada 12 semanas conseguirá una elevación de los niveles de 25-hidroxi vitamina D similar a la administración de calcifediol 0,266 mg (16.000 UI) cada semana durante 12 semanas y después cada 15 días a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento, considerando como parámetro principal para decidir si ambos tratamientos son diferentes o no al “efecto de la interacción de los dos factores del estudio (tiempo y tratamiento) sobre las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxi vitamina D”.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño:

Estudio piloto de una cohorte prospectiva, que incluye pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral estable y presentan déficit de 25-hidroxi vitamina D.

Para la identificación de esta hipovitaminosis, se ha realizado desde la fecha de inicio del estudio (febrero de 2015), una determinación de los niveles sanguíneos de 25-hidroxi vitamina D a todos los pacientes infectados por VIH atendidos en la consulta de Enfermedades Infecciosas. Aquellos que presentan niveles inferiores a 20 ng/ml y cumplen el resto de criterios de inclusión (especificados a continuación) reciben información acerca de la finalidad de la investigación y se les invita a participar en el estudio. Una vez aceptado el paciente firma el consentimiento informado.

La muestra de sujetos obtenida hasta marzo de 2016 se ha dividido en dos grupos según el régimen de suplementos recibido, establecido éste bajo el criterio médico del clínico que atiende al paciente:

- **Brazo 1:** 0,266 mg (16.000 UI) cada semana durante 12 semanas y después cada 15 días.
- **Brazo 2:** 3 mg (180.000 UI) cada 12 semanas.

Se ha analizado el cambio en los niveles de 25-hidroxi vitamina D a las 12 y 24 semanas de tratamiento.

4.2 Población a estudio:

La población diana de nuestro estudio son las personas infectadas por VIH de la Región de Murcia pertenecientes al área de salud VII. La población accesible (proporción de la población diana accesible al estudio, definida en base a criterios geográficos y temporales), son todas aquellas personas mayores de 18 años, de ambos sexos, infectadas por VIH, que realizan seguimiento en la Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS).

4.3 Criterios de inclusión:

Se incluye de forma consecutiva a todos los pacientes atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HGURS con diagnóstico de infección por el VIH, que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado [Anexo 1] y, además, cumplan los siguientes requisitos:

- Déficit plasmático de 25-hidroxi vitamina D (*insuficiencia:* 10-20 ng/ml; *deficiencia:* <10 ng/ml).
- Edad superior a 18 años.
- Tratamiento antirretroviral estable (recibido durante al menos 6 meses).

4.4 Criterios de exclusión:

- Niveles plasmáticos de 25-OH vitamina D \geq 20 ng/ml.
- Hipercalcemia (>10.5 mg/dl).
- Dificultad de colaboración suficiente para completar la evaluación necesaria.
- Paciente con enfermedad actual definitoria de SIDA.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Signos o síntomas de insuficiencia hepática durante el periodo de estudio.
- Enfermedad renal crónica con filtrado glomerular \leq 30 ml/min/1,73m² (fórmula CKD-EPI).
- Enfermedad inflamatoria intestinal u otras enfermedades autoinmunes.

- Pacientes con osteoporosis testada en la densitometría ósea (escala T-Score).
- Alergia a los productos del estudio.

4.5 Variables:

4.5.1 Variable principal:

Evaluar el cambio en los niveles de 25-hidroxi vitamina D en sangre tras la administración de calcifediol 0,266 mg semanal durante 12 semanas y posteriormente cada 15 días en comparación con calcifediol choque 3 mg cada 12 semanas en pacientes con infección por VIH y con déficit de vitamina D.

4.5.2 Variables secundarias:

- *Antecedentes personales:* Edad, sexo, historia personal de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia, cardiopatía isquémica, ictus, claudicación intermitente, coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), hábitos tóxicos (fumador, bebedor, consumo de drogas), nivel de actividad física y práctica sexual.
- *Medidas antropométricas:* Peso, talla, perímetro de cintura. Se define como sobrepeso un índice de masa corporal (IMC) 25-30 y obesidad como un IMC > 30. También se realiza la medición de la frecuencia cardíaca y las cifras de tensión arterial el día que se incluye al paciente en el estudio: se define como hipertensión arterial una tensión arterial sistólica (TAS) > 140 mmHg o una tensión diastólica (TAD) > 90 mmHg.
- *Variables analíticas:*
 - Glucemia en ayunas, urea, creatinina y tasa de filtrado glomerular (TFG) mediante la fórmula CKD-EPI.
 - Perfil lipídico en ayunas: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos.
 - Perfil hepático: glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT) y glutámico-pirúvica transaminasa (GPT).
 - Marcadores inflamatorios: Proteína C Reactiva (PCR) por técnica ultrasensible.
 - Marcadores relacionados con la vitamina D: Calcio, fósforo y hormona paratiroidea (PTH).

- Marcadores hematológicos: Recuento de las tres series hematológicas (hemoglobina, leucocitos y plaquetas).
- *Variables relacionadas con la infección por el VIH y TAR:* Nadir de linfocitos CD4, tiempo total de tratamiento antirretroviral antes del inicio del estudio, tratamiento antirretroviral recibido (durante al menos 6 meses) en el momento de la visita: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la integrasa y antagonistas del receptor CCR5 (ICCR5). Además se ha recogido el recuento de linfocitos CD4 y CD8 y la carga viral (considerada indetectable si es menor de 50 copias).
- *Variables relacionadas con la densidad ósea y riesgo de fractura:* Densidad mineral ósea y puntuación T-Score mediante densitometría ósea (normal: -1,0 DS o mayor; osteopenia: entre -1,0 y -2,5 DS; osteoporosis: < -2,5 DS).

4.6 Evaluación de los niveles sanguíneos de 25-hidroxi vitamina D:

Para determinar las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D hemos utilizado el método *Elecsys Vitamin D total* (Roche). Esta técnica utiliza un inmunoensayo de unión competitiva a la proteína de fijación, con detección por electroquimioluminiscencia (ECLIA). La duración es de 27 minutos y se puede realizar tanto en suero (preferible) como en plasma, precisando un volumen de 15 µL.

Presenta un intervalo de medición de 3,00-70,0 ng/mL (7,50-175 nmol/L) y una especificidad analítica, reflejada a través del porcentaje de reactividad cruzada con otros metabolitos, de hasta el 100% para 25[OH] vitamina D₃.

4.7 Fuentes y recogida de datos:

Los pacientes con déficit de 25-hidroxi vitamina D incluidos en el estudio (una vez aceptado y firmado el consentimiento informado) son citados un día determinado, por la mañana en ayunas, para la extracción y procesamiento de muestras analíticas. Además, cada paciente rellena un documento en el que se recogen numerosas variables (antecedentes médicos de interés, país de origen, nivel de actividad física, práctica sexual, etc.) [Anexo 2]. Estos antecedentes personales y datos demográficos se

completan con la entrevista clínica directa con los pacientes y consultando los registros hospitalarios de historias clínicas.

Una vez iniciado el tratamiento con suplementos de vitamina D se cita al paciente en la fecha que corresponda a la semana 12, 24 y 48 de tratamiento, de nuevo en ayunas por la mañana para realizar la extracción analítica pertinente. En el anexo 3 podemos observar los procedimientos realizados en cada visita de seguimiento.

La extracción sanguínea necesaria para valorar los niveles de 25-hidroxi vitamina D se realiza en el HGURS, pero la determinación es solicitada al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (H.U.V.A), ya que nuestro hospital no dispone de la técnica necesaria. El resto de determinaciones analíticas se realizan en el laboratorio de nuestro centro hospitalario. La densitometría ósea se lleva a cabo en otro centro médico, localizado en la comunidad de Murcia (Molina de Segura).

Se ha diseñado una base de datos específica para este estudio. Los pacientes son identificados únicamente mediante un código asignado (número latino), por lo que el nombre del paciente no aparece en ninguna comunicación o publicación de los resultados del estudio.

4.8 Tamaño muestral:

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

Para el cálculo del tamaño muestral requerido para poder analizar (mediante una anova mixta) el efecto de la interacción de los dos factores del estudio (tiempo y tratamiento) sobre las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D se ha utilizado el programa G*Power 3.0.10, y se han seguido sus recomendaciones respecto a las variables que intervienen en el cálculo del tamaño muestral. Se ha asumido una f de Cohen de 0,25, un coeficiente de correlación entre las 3 medidas repetidas (coeficiente de Pearson) de

0,50. Hemos especificado una probabilidad de error alfa de 0,05 y una potencia de 0,95 (error beta de 0,05), siendo el tamaño muestral total calculado de 60 pacientes. Asumimos un 15% de abandonos, por lo que se precisará un mínimo de 69 pacientes. A continuación adjunto el cálculo del tamaño muestral mediante el programa estadístico referido.

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

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input:	Effect size f	= 0,25
	α err prob	= 0,05
	Power (1- β err prob)	= 0,90
	Number of groups	= 2
	Number of measurements	= 4
	Corr among rep measures	= 0,5
	Nonsphericity correction ϵ	= 0,5
Output:	Noncentrality parameter λ	= 15,0000000
	Critical F	= 2,7112803
	Numerator df	= 3,0000000
	Denominator df	= 85,5000000
	Total sample size	= 60
	Actual power	= 0,9034111

4.9 Análisis de datos:

Se ha utilizado el paquete estadístico *IBM SPSS Statistics*® versión 22.0 para *Windows*® y el paquete “R Project for Statistical Computing” software libre versión 3.3.1. Hemos resumido las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes, presentándolas en un análisis descriptivo. Las variables categóricas se presentan como frecuencia (n) y porcentaje (%) y las variables cuantitativas como media (M) y desviación estándar (DE).

Para analizar la relación entre variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi-cuadrado o bien el test de Fisher según procediera. Utilizamos la T de Student si las variables son cuantitativas con una distribución normal, o la prueba de la U de Mann Whitney, si la distribución no es normal. Como test de normalidad se ha empleado la

prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se ha realizado además un análisis de regresión logística binaria para determinar las variables asociadas de forma independiente.

Para evaluar el efecto de los dos tipos de tratamiento en las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D a las 12 y 24 semanas se ha empleado una ANOVA mixta y se ha aplicado la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

Se considera como significativo si la p es inferior a 0,05.

4.10 Limitaciones del estudio:

Las limitaciones de este estudio se corresponden con aquellas que generalmente aparecen en las investigaciones de carácter observacional. Los estudios de cohortes precisan de un periodo de seguimiento, en nuestro caso un año, por lo que la principal limitación es la pérdida de seguimiento de los sujetos incluidos (*sesgo de selección* más frecuente en estos estudios). Nosotros asumimos un 15% de abandonos para el cálculo del tamaño muestral.

La principal estrategia que utilizamos para minimizar las pérdidas por seguimiento es el contacto periódico con el paciente y el establecimiento de una adecuada relación médico-paciente. Además, los estudios de cohortes suponen un mayor coste económico en comparación con otros estudios observacionales.

Otra limitación es la variación temporal que pueden sufrir los niveles plasmáticos de vitamina D. Para evitar este sesgo, se ha homogeneizado a los pacientes teniendo en cuenta la estacionalidad.

4.11 Aspectos éticos y legales:

4.11.1 Disposiciones legales vigentes

El estudio se ha realizado en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre de 2008) y con las normas de Buena Práctica Clínica emitidas por el grupo de trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1990), las Leyes y Reglamentos vigentes en España (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero); la Asamblea General de la Asamblea Médica Mundial (AMM) de Somerset West (Sudáfrica, octubre de 1996), Asamblea General de Edimburgo (Escocia, octubre de 2000) y las Notas de Clarificación del Párrafo 29,

agregada por la Asamblea General de Washington (Estados Unidos, 2002), y la del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de Tokio (Japón, 2004).

4.11.2 Información al paciente

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

4.11.3 Evaluación Riesgo-Beneficio:

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

4.11.4 Confidencialidad de los datos:

La información referente a la identidad de los pacientes ha sido considerada confidencial a todos los efectos, así como la del profesional. La base de datos generada en el estudio no contiene identificación alguna ni del paciente ni del profesional. Se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

4.12 Aspectos relacionados con el uso de Calcifediol:

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

5. RESULTADOS

5.1 Análisis descriptivo:

La determinación de los niveles plasmáticos de 25-hidroxi vitamina D ha sido realizada en un total de 101 pacientes, todos ellos atendidos en la consulta de Enfermedades Infecciosas desde febrero de 2015 hasta marzo de 2016. Sesenta y cinco pacientes presentaron niveles inferiores a 20 ng/ml (64,36%), de los cuales 47 se incluyeron en el

estudio, dado que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y 18 pacientes fueron excluidos por presentar, al menos, un criterio de exclusión.

En definitiva, se ha analizado un total de 47 pacientes, de los cuales un 66% son varones. El tiempo medio de TAR recibido fue de 9,18 (DE 6,79) años, encontrando una carga viral indetectable hasta en el 61,8% de los pacientes. En tabla I, que exponemos a continuación, se presentan las características de la población estudiada:

Tabla I. Resumen de las características basales de la población.

Variable	Valor
Edad (años)	48,85 (10,96)
Sexo Varones	31 (66,0)
Mujeres	16 (34,0)
Diabetes mellitus	5 (10,6)
Hipertensión arterial	11 (23,4)
Dislipemia	23 (48,94)
Lipodistrofia	5 (10,6)
Lipoatrofia	5 (10,6)
Tabaquismo	29 (61,7)
Alcoholismo	2 (4,3)
Cocaína	5 (10,6)
Actividad física Sedentario	14 (30,4)
Ejercicio Leve	10 (21,7)
Ejercicio Moderado	13 (28,3)
Ejercicio Importante	9 (19,6)
Práctica sexual Heterosexual	26 (60,5)
Homosexual	16 (37,2)
Varias parejas sexuales	0 (0)
No aporta información	1 (2,3)
Infarto agudo de miocardio	1 (2,1)
Ictus	1 (2,1)
Claudicación intermitente	0 (0,00)
Coinfección VHC	9 (19,1)
Tuberculosis	1 (2,1)
Antidiabéticos orales	4 (8,5)
Antihipertensivos	9 (19,1)
Ácido acetilsalicílico	2 (4,3)
Nadir CD4 (cu/mm)	380,60 (235,14)
Años con TAR	9,18 (6,79)
Tipo TAR ITIAN	37 (78,7)
ITINN	28 (59,6)
IP	14 (29,8)
Inhibidores de la integrasa	10 (21,3)
ICCR5	6 (12,8)
Peso (kg)	73,83 (15,07)
Talla (m)	166,26 (10,12)
Cintura (cm)	90,73 (11,51)
IMC (Kg/m ²)	26,42 (4,81)

TAS (mmHg)	131,55 (21,62)
TAD (mmHg)	81,45 (10,56)
Frecuencia cardiaca (lpm)	77,68 (17,45)
Glucosa en ayunas (mg/dL)	100,17 (29,44)
Bilirrubina total (mg/dL)	0,41 (0,25)
GOT (UI/L)	26,47 (21,60)
GPT (UI/L)	34,94 (59,25)
Colesterol total (mg/dL)	198,26 (48,30)
LDL (mg/dL)	117,54 (39,78)
TG (mg/dL)	164,21 (130,96)
HDL (mg/dL)	50,91 (15,64)
PCR (mg/dL)	0,51 (0,77)
Calcio (mg/dL)	9,36 (0,38)
Fósforo (mg/dL)	3,06 (0,55)
Creatinina (mg/dL)	0,81 (0,22)
TFG (mL/min/1,73m ²)	99,20 (16,07)
Niveles plasmáticos 25-OH vitD (ng/ml)	13,26 (4,57)
PTH (pg/L)	55.65 (55,31)
Hemoglobina (g/dL)	14.13 (1,64)
Plaquetas (células/îL)	228478.26 (62578,92)
Leucocitos (células/îL)	6381.74 (2090,50)
Linfocitos CD4 (células/îL)	715.54 (321,42)
Linfocitos CD8 (células/îL)	883.46 (307,33)
DMO Cadera (g/cm ²)	0,91 (0,16)
Columna(g/cm ²)	1,06 (0,18)
T-Score Cadera	0,15 (1,36)
Columna	0,11 (1,59)

5.2 Contraste de hipótesis:

5.2.1 Evaluación de la seguridad y eficacia de los dos brazos de tratamiento:

Los 47 participantes del estudio han sido divididos en dos grupos según el régimen de suplementos recibido; el brazo 1 se compone de 30 sujetos y el brazo 2 de 17.

El seguimiento hasta la semana 12 se ha podido realizar en los 46 pacientes que comenzaron el tratamiento. De éstos, 32 han alcanzado la semana 24, y 17 pacientes la semana 48. En el momento del análisis intermedio, han abandonado el estudio 2 pacientes: uno antes de la semana 12 y el segundo sujeto antes de la semana 24.

En la tabla II se representa la comparación de las variables más significativas entre los dos grupos de tratamiento. Los pacientes son similares en los dos brazos en cuanto a edad, sexo, antecedentes familiares y personales, características del TAR, parámetros analíticos y niveles de linfocitos CD4 y CD8. No existen diferencias en ninguno de los parámetros analizados.

Ningún paciente ha presentado efectos secundarios en los dos brazos de tratamiento a lo largo del seguimiento.

Tabla II. Comparación de las características basales entre los 3 grupos de tratamiento.

Variable	Brazo 1 (N=30)	Brazo 2 (N=17)	Valor de p
Edad (años)	49.83 (10,00)	47.12 (12,61)	0,420
Sexo Varones	18 (60,0)	13 (76,5)	0,410
Mujeres	12 (40,0)	4 (23,5)	
Diabetes mellitus	1 (3,3)	4 (23,5)	0,096
Hipertensión arterial	9 (30,0)	2 (11,8)	0,289
Tabaquismo	18 (60,0)	11 (64,7)	0,995
Alcoholismo	1 (3,3)	1 (5,9)	1,000
Actividad física Sedentario	10 (34,5)	4 (23,5)	0,805
Leve	6 (20,7)	4 (23,5)	
Moderado	7 (24,1)	6 (35,3)	
Importante	6 (20,7)	3 (17,6)	
IAM	0 (0,0)	1 (5,9)	0,771
Ictus	1 (3,3)	0 (0,0)	1,000
Coinfección VHC	5 (16,7)	4 (23,5)	0,850
Tuberculosis	0 (0,0)	1 (5,9)	0,771
Antidiabéticos orales	1 (3,3)	3 (17,6)	0,252
Antihipertensivos	7 (23,3)	2 (11,8)	0,560
Ácido acetilsalicílico	1 (3,3)	1 (5,9)	1,000
Nadir CD4 (cu/mm)	401,67 (239,52)	349,00 (235,12)	0,557
Años con TAR	8,33 (6,56)	11,08 (7,19)	0,248
Tipo TAR ITIAN	24 (80,0)	13 (76,5)	1,000
ITINN	15 (50,0)	13 (76,5)	0,142
IP	11 (36,7)	3 (17,6)	0,299
I. de la integrasa	6 (20,0)	4 (23,5)	1,000
ICCR5	5 (16,7)	1 (5,9)	0,542
IMC (Kg/m2)	26,25 (4,55)	26,77 (5,48)	0,745
Glucosa en ayunas (mg/dL)	95,43 (13,18)	108,53 (45,39)	0,145
Bilirrubina total (mg/dL)	0,43 (0,25)	0,39 (0,26)	0,644
Colesterol total (mg/dL)	198,27 (43,57)	198,24 (57,15)	0,998
LDL (mg/dL)	117,93 (36,57)	116,88 (45,92)	0,932
TG (mg/dL)	172,23 (150,34)	150,06 (89,50)	0,583
HDL (mg/dL)	51,40 (17,81)	50,06 (11,27)	0,781
Calcio (mg/dL)	9,38 (0,41)	9,31 (0,33)	0,400
Fósforo (mg/dL)	2,95 (0,48)	3,25 (0,62)	0,570
TFG (mL/min/1,73m2)	97,42 (17,30)	102,35 (13,53)	0,317
PTH (pg/L)	62,63 (64,50)	39,37 (16,19)	0,299
Hemoglobina (g/dL)	13,97 (1,80)	14,44 (1,29)	0,356
Leucocitos (células/ñL)	6451,67	6250,62	0,760

	(2407,32)	(1370,57)	
Linfocitos CD4 (células/μL)	709,10 (362,35)	726,53 (246,15)	0.861
Linfocitos CD8 (células/μL)	886,38(312,76)	878,47(307,27)	0.934
DMO cadera (g/cm ²)	0,90 (0,17)	0,92 (0,15)	0.670
DMO columna (g/cm ²)	1,06 (0,17)	1,06 (0,20)	0.982
T-Score cadera	0,11 (1,46)	0,24 (1,19)	0.785
T-Score columna	0.05 (1,61)	0,22 (1,61)	0.760

Brazo 1 (semanal): calcifediol 0,266 mg semanal durante 12 semanas y después cada 15 días.

Brazo 2 (choque): calcifediol 3 mg cada 12 semanas.

Se ha utilizado una **ANOVA Mixta** para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D en el transcurso de 24 semanas y si en éstas ha influido el tipo de tratamiento utilizado. No se ha realizado el análisis en la semana 48 de tratamiento, ya que sólo un pequeño grupo de pacientes ha alcanzado dicha semana en el momento del analizar los datos.

No se han encontrado valores atípicos significativos y los datos presentan una distribución normal evaluado por la prueba de Shapiro Wilk ($p > 0,05$). Al no cumplirse el supuesto de esfericidad evaluado por la prueba de Mauchly ($X^2 = 10,035$, $p = 0,007$), ha sido necesario aplicar una corrección de Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,763$).

Existe un efecto significativo de la interacción de los factores “grupo de tratamiento” y “tiempo” en la *variable dependiente o de interés*, la 25-hidroxi vitamina D plasmática, $F(1,5, 42,7) = 30,15$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,519$.

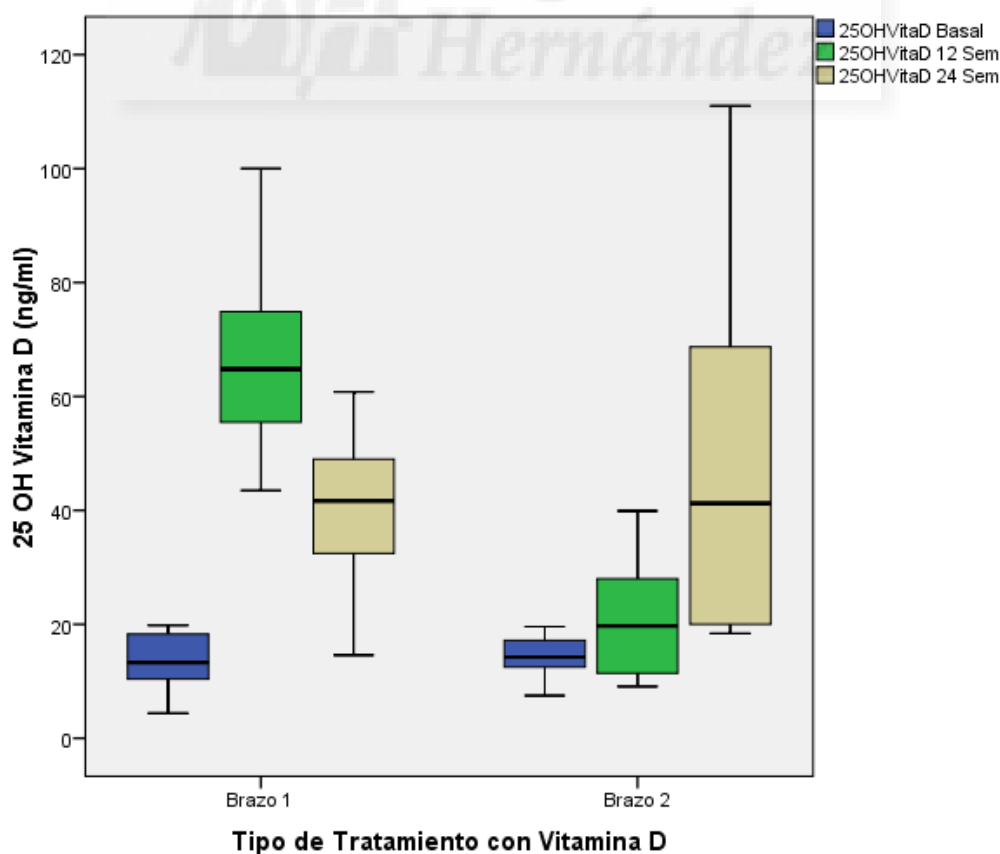
En el análisis intragrupo encontramos los siguientes resultados según el grupo de tratamiento:

- Calcifediol semanal (0,266 mg): se observa un incremento significativo en las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D desde la visita basal hasta la semana 12 (diferencia de medias 51,05; IC 95% (43,9 hasta 58,1); $p < 0,001$), y desde la visita basal hasta la semana 24 (diferencia de medias 27,2; IC 95% (15,7 hasta 38,8); $p < 0,001$). Desde la semana 12 hasta la 24 se produce una reducción de los niveles (diferencia de medias -23,76; IC 95% (-36 hasta -11,5); $p < 0,001$).
- Calcifediol choque (3 mg): observamos un incremento leve y no significativo desde la visita basal hasta la semana 12 (diferencia de medias 5,9; IC 95% (-4

hasta 15,9); $p=0,428$). Sin embargo el incremento observado sí es significativo desde la visita basal hasta la semana 24 (diferencia de medias 32,9; IC (16,6 hasta 49,2); $p<0,001$) y desde la semana 12 a la 24 (diferencia de medias 27; IC 9,7 hasta 44,3; $p=0,001$).

Se han realizado comparaciones múltiples y hemos aplicado la corrección de Bonferroni para determinar la significación estadística. Las concentraciones basales de 25-hidroxi vitamina D son similares en los 2 grupos de tratamiento ($p>0,05$). En el brazo 1 los niveles son $13,5\pm 4,84$ ng/ml en comparación con el brazo 2 $14,52\pm 3,45$ ng/ml, $p=0,56$. A las 12 semanas encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre la pauta semanal ($64,55\pm 20,4$ ng/ml) en comparación con la pauta de choque ($20,44\pm 9,69$ ng/ml), $p<0,001$. Sin embargo, a las 24 semanas no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el brazo 1 ($40,79\pm 11,7$ ng/ml) en comparación con el brazo 2 ($47,46\pm 31,06$), $p=0,399$. En la figura 1, que exponemos a continuación, se aprecian los cambios de las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D a lo largo del tiempo distribuidos por el tipo de tratamiento.

Figura 1. Evolución en el tiempo de los niveles de 25-hidroxi vitamina D distribuidos según el tipo de tratamiento recibido.



Brazo 1

A las 12 semanas de tratamiento el 100% de los pacientes pertenecientes al brazo 1 alcanzan niveles superiores a 20 ng/ml, en comparación con el 47,1% de los pacientes que forman parte del brazo 2 ($p < 0,001$). El 90,5% de los pacientes del brazo 1 alcanza niveles superiores a 20 ng/ml a las 24 semanas de tratamiento en comparación con el 70% de los pacientes que pertenecen al brazo 2 ($p = 0,147$). Ver figuras 2 y 3.

Figura 2. Tanto por ciento de pacientes que alcanzan niveles de 25-hidroxi vitamina D superiores a 20 ng/ml a las 12 semanas de tratamiento.

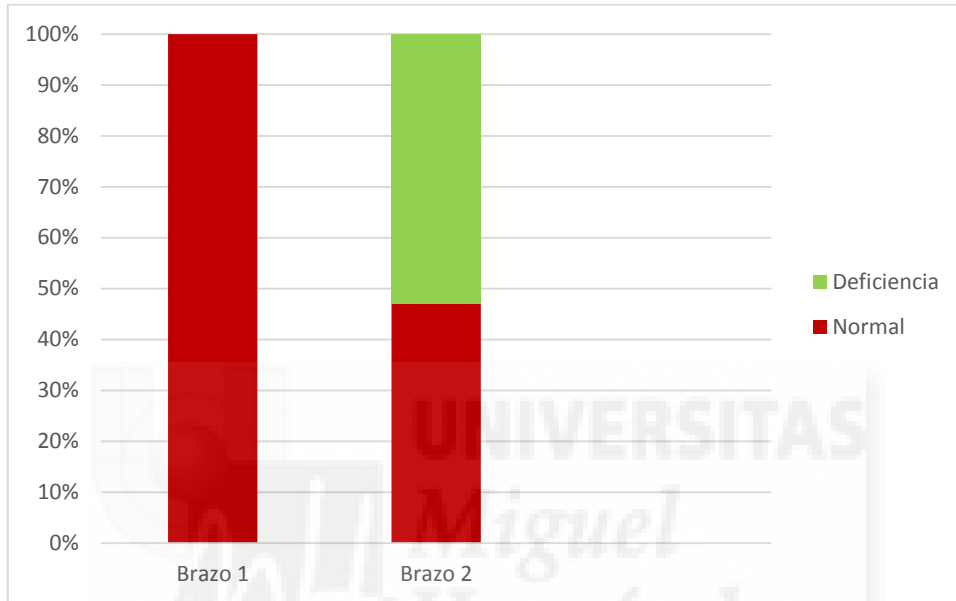
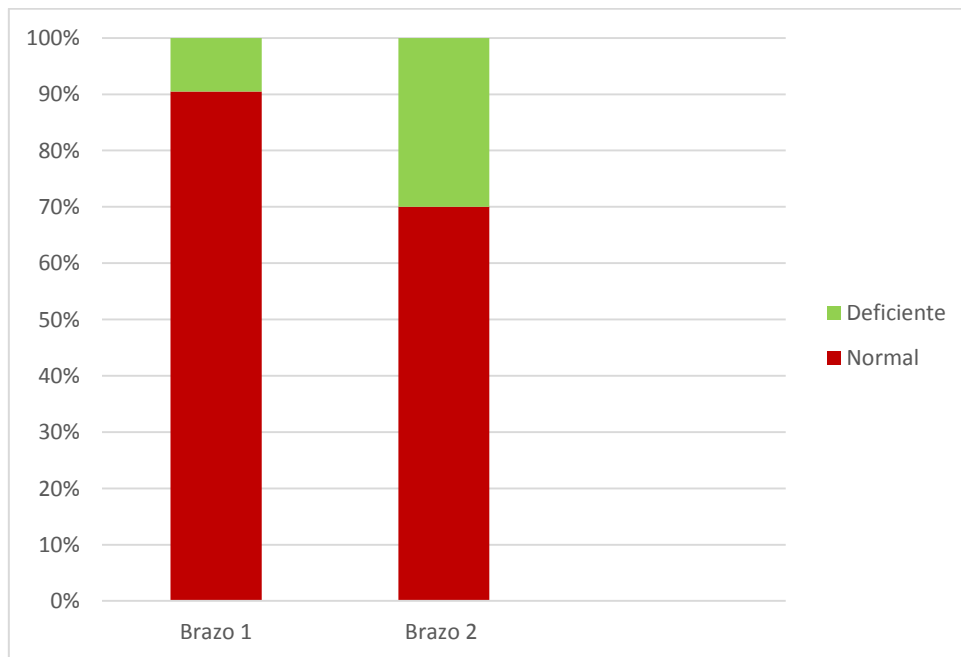


Figura 3. Tanto por ciento de pacientes que alcanzan niveles de 25-hidroxi vitamina D superiores a 20 ng/ml a las 24 semanas de tratamiento.



5.2.2 Prevalencia de osteopenia y factores asociados:

A los 65 pacientes con déficit de 25-hidroxi vitamina D se les solicitó una densitometría ósea previa a la inclusión o exclusión en el estudio, obteniéndose los resultados de la misma en 57 (87,69%) pacientes. En 8 (12,31%) sujetos no se realizó la prueba por dificultades técnicas. En las densitometrías realizadas se observó que 2 (3,51%) pacientes presentaban osteoporosis y 24 (42,10%) pacientes presentaban osteopenia, evidenciándose afectación de la cadera en 13 (22,81%) pacientes y de la columna L2-L4 en 21 (36,8%).

Las variables que presentaron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de osteopenia fueron los inhibidores de la proteasa (47,6% vs 18,8; $p=0,025$), el peso ($66,7\pm 12,7$ Kg vs $76,3\pm 11,7$ Kg; $p=0,008$), la cintura ($85,4\pm 9,7$ cm vs $91,9\pm 9,9$ cm; $p=0,025$), la bilirrubina total ($0,54\pm 0,32$ mg/dl vs $0,37\pm 0,18$ mg/dl; $p=0,023$) y los niveles de calcio ($9,54\pm 0,38$ mg/dl vs $9,28\pm 0,34$ mg/dl; $p=0,022$). Tras el análisis de regresión logística binaria, los factores que se asociaron de forma independiente con la osteopenia fueron el tratamiento con inhibidores de la proteasa como factor de riesgo (OR=4,54, IC95% (1,14-18,18); $p=0,032$) y la cintura como factor protector (OR=0,926, IC95% (0,867-0,989); $p=0,021$).

6. DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo observamos que la administración de calcifediol 0,266 mg semanal durante 12 semanas y posteriormente cada 15 días en pacientes con infección por VIH con déficit de vitamina D, consigue elevaciones significativas de la concentración de 25-hidroxi-vitamina D plasmática, en las semanas 12 y 24 de tratamiento. La administración de calcifediol choque 3 mg cada 12 semanas produce una elevación progresiva de los niveles plasmáticos de 25-hidroxi-vitamina D, observándose una tendencia ascendente en la semana 12 que alcanza la significación estadística a las 24 semanas de tratamiento.

Al comparar ambos grupos, observamos que la pauta semanal consigue alcanzar concentraciones superiores de 25-hidroxi vitamina D en la semana 12 de tratamiento con respecto a la pauta de choque, mientras que dichas concentraciones son similares al analizar los resultados en la semana 24 de tratamiento. Del mismo modo, el porcentaje de pacientes que alcanza la suficiencia (niveles de 25-hidroxi-vitamina D > 20 ng/ml)

difiere entre ambos grupos en la semana 12 de tratamiento (superior en el brazo 1), con tendencia a igualarse en la semana 24.

En la población general existen estudios comparativos que demuestran una superioridad del calcifediol en comparación con colecalciferol en cuanto a los niveles alcanzados de 25-hidroxi vitamina D en sangre y la rapidez en su elevación [31], siendo la efectividad de hasta 5 veces superior en algunos estudios [28]. Actualmente es el suplemento de vitamina D más utilizado en España en monoterapia. Suponiendo que estos datos sean extrapolables a la población VIH podríamos corroborar nuestros resultados y explicar por qué la elevación de los niveles de vitamina D es significativa a las 24 semanas independientemente de la pauta de tratamiento utilizada.

Resulta difícil comparar nuestros datos con los obtenidos en la literatura, ya que los estudios basados en obtener dosis correctoras de los niveles plasmáticos de vitamina D son muy variables y no coinciden en los suplementos utilizados, las pautas administradas ni en los niveles de vitamina D que se consideran adecuados. La conclusión a la que llegan las diferentes revisiones es que la información de la que disponemos es insuficiente y que al menos son precisas dosis diarias superiores a 1800 UI para alcanzar los niveles plasmáticos normales [25,31]. En las dos pautas de nuestro estudio se administra esta cantidad de suplemento recomendada, obteniéndose buenos resultados y observando una elevación más rápida de las concentraciones plasmáticas en la pauta semanal, aunque a medio plazo estas concentraciones son similares a las obtenidas con la pauta de choque. Por lo tanto, la administración de 3mg de calcifediol con un intervalo más amplio de dosis podría ser especialmente útil en aquellos pacientes con déficit de vitamina D no severo y con escasa adherencia al tratamiento habitual. El fin último sería conseguir una mayor adherencia al tratamiento al encontrarnos ante una pauta sencilla que nos permite normalizar los niveles de vitamina D de forma progresiva. Bañón S, et al describieron en un estudio reciente la eficacia y seguridad de una dosis mensual de 16.000 IU de calcifediol en la disminución de la prevalencia de hipovitaminosis D tras 9 meses de tratamiento. Se observó que los consejos dietéticos y los cambios en el estilo de vida producen elevaciones muy limitadas de los niveles de 25-hidroxi vitamina D, siendo necesaria la suplementación para corregir dicho déficit. Los niveles de suficiencia (>20 ng/dl) se alcanzaron en mayor proporción en aquellos pacientes con hipovitaminosis leve en la visita basal, mientras que un 24% de pacientes continuó con la deficiencia de vitamina D pese a los 9 meses de tratamiento, en su

mayoría pacientes que presentaban concentraciones más bajas de de 25-hidroxi vitamina D al inicio del estudio [30].

En nuestro análisis de datos queda reflejado que el tratamiento con suplementos de vitamina D es además una terapia segura y bien tolerada, lo que concuerda con lo descrito en la literatura. Al existir un margen terapéutico amplio es muy infrecuente la intoxicación por vitamina D, salvo por errores o confusiones en la prescripción o ciertas patologías, apareciendo generalmente a partir de valores superiores a 150 ng/ml [32]. Los efectos secundarios son más frecuentes cuando se asocian suplementos de calcio. En nuestro estudio, ningún paciente tomaba suplementos y sólo hubo uno que presentó niveles superiores a 100 ng/ml en la semana 24 de tratamiento, sin repercusiones clínicas, fallo renal, ni presencia de hipercalcemia asociada.

La prevalencia de hipovitaminosis D es elevada en personas con infección por el VIH, quedando reflejado de manera concisa en numerosos estudios, aunque cabe destacar que las tasas varían ampliamente entre las diferentes publicaciones [33]. En 2013 se realizó un estudio con 450 pacientes atendidos en la consulta de Enfermedades Infecciosas del Hospital Severo Ochoa (Madrid, España) con una muestra de características similares a la nuestra: adultos con infección por VIH y tratamiento antirretroviral estable, donde la prevalencia hipovitaminosis D fue del 72%, destacando un elevado porcentaje en sujetos de piel oscura (niveles <30 ng/ml en 29 de los 30 pacientes de raza negra) [34]. En nuestro estudio, con una muestra menor obtenemos una prevalencia del 65% y por lo tanto equiparable a otras publicaciones como la citada anteriormente.

Al analizar los resultados de las densitometrías óseas realizadas podemos evidenciar una alta prevalencia de osteopenia en pacientes VIH con déficit de vitamina D. Existen varios métodos disponibles para la medición de la DMO, considerándose la densitometría ósea el procedimiento estándar y con mayor relación coste-efectividad [23,29]. Dos factores se han asociado de forma independiente con la osteopenia en nuestro estudio, los inhibidores de la proteasa como factor de riesgo y la cintura como factor protector. En la población general, los factores que influyen en la disminución de la DMO y riesgo de fractura osteoporótica están adecuadamente establecidos y descritos desde hace años, incluyendo entre ellos la presencia de un bajo IMC (inferior a 20 Kg/m²) y el déficit de vitamina D [29,35], lo que podría explicar que un mayor diámetro de la cintura disminuya el riesgo de fractura patológica. En los pacientes con infección

por VIH existen otros factores de riesgo adicionales, entre otros el tipo de tratamiento antirretroviral recibido, especialmente Tenofovir y los inhibidores de la proteasa. No obstante, a pesar de que en la actualidad se establece una clara asociación entre la desmineralización ósea y Tenofovir, los estudios muestran resultados contradictorios con respecto a los inhibidores de la proteasa [23].

Finalmente, este estudio presenta una limitación que debe tenerse en cuenta y es el tamaño muestral alcanzado en el momento del análisis intermedio, probablemente se trate de un número insuficiente de pacientes para que las conclusiones sean totalmente representativas de la población. Aunque no se ha alcanzado la diferencia estadísticamente significativa en la semana 24 con el número de pacientes analizados, es posible que al incrementar el tamaño muestral se encuentre esta diferencia y no podamos concluir que ambos tratamientos sean iguales o al menos no diferentes en cuestión de eficacia. Una vez concluido este trabajo vamos a poder dilucidar si esta pauta puede ser suficiente o no para aumentar los niveles plasmáticos. Si no fuera así habría plantear el desarrollo de otro estudio administrando la dosis de choque con menor frecuencia, por ejemplo una vez cada 4 o 6 semanas.

No obstante, los resultados obtenidos alientan al desarrollo de este estudio piloto, incluyendo cada vez más pacientes y aumentando el tamaño de la muestra. El objetivo es solventar esta limitación una vez finalizado el estudio y confirmar los resultados obtenidos hasta ahora.

7. CONCLUSIONES

- Tanto la administración de calcifediol 0,266 mg semanal durante 12 semanas y posteriormente cada 15 días como la terapia con calcifediol 3 mg cada 12 semanas consiguen elevaciones significativas de las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D a las 24 semanas de tratamiento en pacientes con infección por VIH, que reciben tratamiento antirretroviral estable con déficit plasmático de 25 hidroxi vitamina D.
- La terapia de choque consigue alcanzar concentraciones plasmáticas similares de 25-hidroxi vitamina D con respecto a la terapia semanal a las 24 semanas de tratamiento.
- La terapia semanal consigue alcanzar concentraciones superiores de 25-hidroxi vitamina D a las alcanzadas por la terapia de choque a las 12 semanas de tratamiento.
- Las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D han alcanzado los niveles de suficiencia (>20 ng/ml) en un porcentaje mayor de pacientes en el brazo 1 de tratamiento a las 12 semanas, con tendencia a igualarse al brazo 2 en la semana 24.
- El tratamiento con calcifediol tanto en pauta de choque como en terapia semanal es seguro, eficaz y bien tolerado.
- La prevalencia de osteopenia en pacientes con infección por VIH y déficit de vitamina D es elevada, relacionada principalmente con la toma de inhibidores de la proteasa y un menor diámetro de la cintura abdominal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gutierrez F, Padilla S, Masia M, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with sustained virologic response to antiretroviral therapy: long-term follow-up of a multicenter cohort. *PLoS One*. 2006;1:e89.
2. Mocroft A, Reiss P, Gasiiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Oct;55(2):262-70.
3. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(2):125-36.
4. Wolf G. The Discovery of vitamin D: The contribution of Adolf Windaus. *J. Nutr* 2004;134(6):1299-1302.
5. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D [consultado 17-07-2016]. Disponible en: <http://uptodate.com>.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
7. Mataix J. Tabla de composición de alimentos. Granada: Ed. Universidad de Granada;2003.67-362
8. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39:243-53
9. Larrosa M. Vitamina D. Salud Ósea y mucho más. *ReumatolClin* 2007;3(5):197-9.
10. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2011 Jun 19;25(10):1305-15
11. 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 EndocrinolMetab*. 2011;96:53-8.
12. Aguilar Diosdado M. Fisiología de la vitamina D. Fuentes, metabolismo y acciones biológicas. *Med Clin Monogr* 2016;17(1):2-6
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab* 2011;96:1911-30.
14. 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

15. Van Den Bout-Van Den Beukel CJ, Fievez L, Michels M, Sweep FC, Hermus AR, Bosch ME, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008 Nov;24(11):1375-82.
16. Crutchely RD, Gathe J, Mayberry C, Trieu A, Abughosh S, Garey KW. Risk factors for vitamin D deficiency in HIV-infected patients in the south central United States. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28:454–9.
17. Dave JA, Cohen K, Micklesfield LK, et al. Antiretroviral therapy, especially efavirenz, is associated with low bone mineral density in HIV-infected South Africans. *PLoS One* 2015; 10:e0144286.
18. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17(13):1917-23.
19. Grund B, Peng G, Gibert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay JC, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS*. 2009;23(12):1519-29.
20. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011; 203:1791-1801.
21. Walker Harris V, Brown TT. Bone loss in the HIV-infected patient: Evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 3:S391–8.
22. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines: Prevention and management of non-infectious co-morbidities in HIV. Versión 8. October 15 [consultado 18 Jun 2016]. Available en: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf
23. Domingo P, Gutiérrez F, Galindo MJ, Knobel H, Lozano F, Martínez E, et al. Documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el VIH. Grupo de expertos de GeSIDA. Mayo 2016. p28-33.
24. Natsag J, Kendall MA, Sellmeyer DE, et al. Vitamin D, osteoprotegerin/ receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (OPG/RANKL) and inflammation with alendronate treatment in HIV-infected patients with reduced bone mineral density. *HIV Med* 2015. [Epub ahead of print].
25. Rigueira García A. Recomendaciones sobre suplementos de vitamina D y calcio para las personas adultas en España. *Rev Esp Salud Pública* 2012;86:461-482.

26. Havens PL, Mulligan K, Hazra R, Flynn P, Rutledge B, van Loan MD, et al., Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions (ATN) 063 Study Team. Serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D3 supplementation 50,000 IU monthly in youth with HIV-1 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4004–13.
27. Foissac F, Tréluyer JM, Souberbielle JC, Rostane H, Urien S, Viard JP. Vitamin D3 supplementation scheme in HIV-infected patients based upon pharmacokinetic modelling of 25-hydroxycholecalciferol. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75: 1312–20.
28. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, et al. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1350–6.
29. Martínez E, Jódar Gimeno E, Reyes García R, Carpintero P, Casado JL, et al. Documento de consenso: recomendaciones para el manejo de la enfermedad ósea metabólica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(4):250-258.
30. Bañón S, Rosillo M, Gómez A, Pérez-Elias MJ, Moreno S, Casado JL. Effect of a monthly dose of calcidiol in improving vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in HIV-infected patients. *Endocrine* 2015;49:528–53
31. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res.* 2012 Jan;27(1):160-9
32. Ramos Morell R. ¿Cómo debemos tratar y monitorizar la deficiencia de vitamina D en atención primaria?. *Med Clin Monogr (Barc).* 2016;17(1):17-20.
33. Corri Lynn O, Hileman, Edgar T, Overton, McComsey and Grace A. Vitamin D and bone loss in HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2016 May;11(3): 277-284
34. Cervero M, Agud JL, Torres R, et al. Higher vitamin D levels in HIV-infected outpatients on treatment with boosted protease inhibitor monotherapy. *HIV Med.* 2013; 14:556–562.
35. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:23–57.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Estudio observacional para evaluar el cambio de las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D en pacientes con infección por VIH tras inicio de tratamiento con calcifediol.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio:

Estudio observacional para evaluar el cambio de las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D en pacientes con infección por VIH tras inicio de tratamiento con calcifediol.

Investigador Principal:

Lcda. Victoria Callejo Hurtado. Médico Interno residente de la especialidad de Medicina Interna del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Investigadores que participan en el estudio:

Dr. Enrique Bernal Morell. Médico Adjunto de la Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Dr. Alfredo Cano Sanchez. Jefe de Sección de la Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Dra. Angeles Muñoz Perez. Médico Adjunto de la Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Centro: Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

Introducción y objetivos del estudio:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el presente estudio clínico de investigación en el que se le invita a participar. El título del estudio es **“Estudio observacional para evaluar el cambio de las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D en pacientes con infección por VIH tras inicio de tratamiento con calcifediol”** y se llevará a cabo en el Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia.

La vitamina D desempeña un importante papel en nuestro organismo. No sólo tiene una función en la regulación del metabolismo del calcio y fósforo, contribuyendo en la correcta homeostasis de la mineralización ósea, sino que además se ha evaluado el efecto inmunomodulador, existiendo una evidencia cada vez mayor que sugiere la participación del déficit de la misma en la progresión de infecciones y de otras enfermedades como la diabetes mellitus, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus, etc. La principal fuente natural de vitamina D es la síntesis dérmica por la exposición de los rayos ultravioleta de la luz del sol. Además de la síntesis cutánea, una pequeña proporción de esta vitamina puede obtenerse de los alimentos, tanto de origen animal (colecalfiferol) como vegetal (ergocalciferol). Las fuentes más ricas de vitamina D son los ácidos grasos del pescado azul, el hígado (de bacalao y ternera), la yema de los huevos y los lácteos. Su déficit se ha asociado a

hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundario, que podrían llevar a una desmineralización ósea, osteoporosis y por lo tanto a una mayor probabilidad de fracturas óseas. También podría asociarse con alteraciones inmunológicas, el metabolismo de la glucosa, la función muscular y neurocognitiva.

El déficit de vitamina D es muy prevalente entre los pacientes con infección por el VIH y parece asociarse a una menor densidad mineral ósea y riesgo de padecer osteoporosis y osteopenia, siendo este riesgo superior en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral con respecto a aquellos que no lo han iniciado. Los ensayos clínicos demuestran la importancia y el beneficio obtenido al asociar vitamina D y calcio a los fármacos específicos para el tratamiento de la osteoporosis, especialmente bifosfonatos, siendo ésta una de las principales indicaciones de la administración de esta vitamina.

En la población general no está adecuadamente establecida la pauta de administración de los suplementos de vitamina D. La mayoría de los datos proceden de estudios que han utilizado regímenes posológicos diferentes, variabilidad en las dosis, administración diaria o intermitente, etc. de manera que se precisan más estudios para establecer la pauta más adecuada, aún desconocida.

En pacientes con infección por el VIH existen pocos estudios que nos permitan establecer conclusiones exactas con respecto a la dosis óptima de vitamina D, y las recomendaciones de las sociedades científicas no son uniformes.

Con este trabajo pretendemos comparar, en pacientes con infección por el VIH y con niveles < 20 ng/ml, dos pautas distintas de suplementos de calcifediol con el objetivo de valorar si elevan por igual los niveles sanguíneos de 25-hidroxi-vitamina D a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia cumple con la legislación vigente:

- Declaración de Helsinki (Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos. Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmiendas posteriores).
- Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina). Hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997.
- Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada ley.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

- Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los derechos y deberes de los usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio. Para ello, lea esta hoja con atención y nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede decidir no participar o cambiar su decisión en cualquier momento, sin que por ello se produzca perjuicio alguno, no afectando de ninguna manera a la calidad de sus cuidados médicos futuros. Sin embargo, si decide participar, le rogamos que cumpla, dentro de lo posible, las instrucciones recibidas.

Descripción del estudio:

Este estudio de 12 meses de duración se llevará a cabo en las consultas monográficas de la Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Durante su desarrollo se le solicitará que nos autorice a la disposición de datos clínico-epidemiológicos obtenidos, mediante la historia clínica informatizada, una entrevista no estructurada durante la consulta y varios cuestionarios que deberá rellenar sobre exposición al sol, calidad de vida, fatiga y estado de ánimo. Se realizarán varias visitas en la consulta de EII y extracciones de sangre con una periodicidad habitual en el seguimiento de su enfermedad (0-3-6 meses) en el centro hospitalario, para determinar los niveles de vitamina D, PCR, albúmina, hemoglobina, PTH, calcio y fósforo. Posteriormente se analizarán varias citoquinas. El sobrante de la muestra se destruirá.

En el caso de que sus niveles de 25-OH vitamina D3 sean $> 20\text{ng/ml}$ no participará en el estudio y por lo tanto sólo se recopilará la información de la consulta basal, es decir sólo tendrá que rellenar cuestionarios en una ocasión y sólo se analizarán los parámetros analíticos de una única extracción de sangre.

Su inclusión en el estudio no implica riesgo alguno para usted, las pruebas que se le realizarían son incruentas, salvo la determinación analítica (extracción de sangre) que implica como únicos riesgos, la posibilidad de que sienta dolor en el sitio de la punción y la formación de un pequeño hematoma. También se le solicitará una densitometría ósea en la visita basal o en los 3 primeros meses y una vez finalizado el estudio.

Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con vitamina D (hidroferol®) son en general poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$). Suelen estar asociadas a niveles muy altos en sangre de vitamina D, lo cual es muy improbable que ocurra con ambos regímenes o cuando se asocia tratamiento con suplemento del calcio. Para evitar este riesgo no se administrarán suplementos de calcio, si no que se recomendará ingesta rica en calcio y se les dará folleto informativo. Además con las extracciones analíticas se realizará un seguimiento de dichos niveles por si precisase la suspensión del tratamiento.

Los efectos que pueden aparecer son náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento o diarrea, alteraciones del gusto, con un sabor metálico, calambres en la tripa, pérdida de apetito, alteraciones del ritmo del corazón, dolor en los huesos y músculos, calcificaciones en tejidos blandos (bultos bajo la piel, por ejemplo), trastornos en el riñón como aumento de las micciones (orinas), de la sed, de albúmina u otras proteínas en orina, somnolencia, fatiga, dolor de cabeza, rinorrea (moqueo), picor, aumento de la temperatura del cuerpo (hipertermia),

disminución de la libido . Puede producirse un aumento del nitrógeno en sangre, de transaminasas (enzimas del hígado), del colesterol e inflamación del páncreas (pancreatitis).

La participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional. No hay remuneración económica para usted, ni para los hospitales, ni para ninguno de los investigadores que participan en el estudio.

Posibles beneficios:

Los datos obtenidos, junto con los del resto de los participantes, supondrán una importante y valiosa fuente de información que revertirá en un mejor conocimiento de la enfermedad, con la consiguiente mejora del cuidado, tanto el suyo, como del resto de la comunidad de pacientes.

La posibilidad de determinar la mejor pauta de tratamiento con vitamina D puede resultar muy útil para un mejor manejo y seguimiento de los pacientes con este diagnóstico.

Participación voluntaria:

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted tiene derecho a no hacerlo y si participa, tiene derecho a retirarse en cualquier momento sin tener que ofrecer explicación alguna sobre sus razones para hacerlo, aunque se ruega encarecidamente que exponga cualquier problema que surja a lo largo del estudio. En ninguno de los dos casos, su decisión supondrá perjuicio alguno ni pérdida de beneficios a los que legítimamente tiene derecho en el cuidado de su salud. El abandono del estudio no condicionará en absoluto los cuidados médicos que precise en el futuro.

Su decisión de retirarse del estudio no incluiría retirar la información ya utilizada o disponible, ni la información recogida antes de la solicitud de retirada, ni la necesaria para salvaguardar la integridad científica del estudio.

Confidencialidad:

Todos los datos referentes a su participación en el estudio, tanto datos de filiación como clínicos, serán tratados por los investigadores que participan en el estudio de acuerdo con la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal, y a los soportes en los que estos se traten se les aplicaran las medidas de seguridad que la normativa vigente establece para los datos especialmente protegidos, como son los datos relativos a la salud.

En este estudio se recogerán datos relativos a su salud procedentes de su Historia Clínica. La información recogida será únicamente empleada para la investigación clínica y con los fines descritos en el estudio.

Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización del estudio se manejarán de forma estrictamente confidencial y la publicación de los resultados del estudio en ningún caso podrá permitir su identificación.

Se contempla la posibilidad de que personal autorizado de las autoridades sanitarias efectúen una auditoría del estudio para comprobar que se está realizando de forma correcta desde el punto de vista ético, siempre dentro de la más estricta confidencialidad. Al firmar este impreso, autoriza a estas personas a tener acceso a sus registros médicos hasta donde permite la legislación vigente.

En el caso de transmitir a terceros, datos recogidos en el estudio, en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre, apellidos, número de

afiliación a la seguridad social, dirección, etc. De producirse esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

Conforme a las disposiciones legales, usted tiene derecho a conocer los datos del estudio que sobre usted se recojan, a obtener una copia, y a conocer el uso que puedan darse a los mismos. Dicha información le será suministrada por el investigador. Igualmente, si lo desea, tiene derecho a no ser informado de los resultados del estudio.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio:

Estudio observacional para evaluar el cambio de las concentraciones de 25 hidroxivitamina D en pacientes con infección por VIH tras inicio de tratamiento con calcifediol.

Yohe leído y he comprendido la Hoja de información que se me ha entregado y se me ha explicado su contenido. He recibido suficiente información sobre el estudio, pudiendo hacer preguntas sobre el mismo y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Con la firma de este consentimiento, yo consiento en participar en este estudio de investigación voluntariamente y autorizo al acceso, recogida y tratamiento de mi información de salud según se describe en este documento y sin renunciar a ninguno de los derechos que me correspondan por ley.

Nombre del Sujeto

Fecha

Firma del Sujeto

Nombré del Médico de explica el Consentimiento

Fecha

Firma del Médico

ANEXO 2

ENCUESTA CONSULTAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

CÓDIGO ASIGNADO:

SEXO:

FECHA DE NACIMIENTO:

PESO:

TALLA:

CINTURA:

TA:

FC:

LIPODISTROFIA:

LIPOATROFIA:

1. ¿Tiene usted padre o hermanos menores de 55 años o madre o hermanas menores de 65 años que hayan tenido Infarto de Corazón?
SI NO.
2. ¿Tiene usted diabetes?
SI NO
3. En caso afirmativo, ¿cuántos años está con diabetes?
4. ¿Tiene usted hipertensión o toma pastillas para la tensión?
SI NO
5. En caso afirmativo, ¿cuántos años está con hipertensión?
6. ¿Tiene usted elevado el colesterol?
SI NO
7. ¿Tiene usted elevado los triglicéridos?
SI NO
8. ¿Presenta usted lipodistrofia/lipoatrofia?
SI NO
9. ¿Es usted fumador?
SI NO
10. En caso afirmativo, ¿cuántos paquetes fuma al día y desde cuándo?
11. ¿Bebe usted alcohol?
SI NO
12. En caso afirmativo, ¿bebe usted todos los días?
SI NO
13. Especifique las bebidas que bebe diariamente:

14. ¿Cuántos años lleva bebiendo alcohol?

15. ¿Realiza usted ejercicio habitualmente?.

SI NO

16. Escoja entre las siguientes opciones que reflejan su grado de ejercicio:

Sedentario (Nada de Ejercicio).

Activo Leve (Menos de 1 hora al día caminando)

Activo Moderado (Por lo menos 1 hora al día caminando)

Activo Importante (Ejercicio físico regular. Al menos 3-4 horas a la semana).

17. ¿Cuál es su país de origen?.

18. ¿Qué estudios tiene?

Ninguno.

Primarios.

Secundarios.

Universitarios.

19. ¿Ha consumido usted cocaína en los últimos 6 meses?

SI NO

20. ¿Ha consumido usted heroína alguna vez en su vida?

SI NO

21. Hábitos sexuales o prácticas sexuales.

Heterosexual.

Homosexual/Bisexual.

Varias parejas sexuales.

No sabe/no contesta.

22. Señale si ha padecido o padece alguna enfermedad:

Infarto de Corazón.

Trombosis o infarto cerebral.

Claudicación intermitente.

Enfermedad del hígado.

Tuberculosis.

Otras (Especifique):

ANEXO 3

VISITAS DE SEGUIMIENTO

Procedimientos	Visita día 0	Visita semana 12	Visita semana 24	Visita semana 48
Selección. Confirmar criterios de Inclusión.	x			
Evaluación seguridad y tolerabilidad		x	x	x
Anamnesis y exploración	x	x	x	x
Hemograma y Bioquímica	x	x	x	x
Carga viral VIH y poblaciones linfocitarias	x		x	x
Niveles de 25 OH Vitamina D	x	x	x	x
Densitometría ósea	x			x
Cuestionarios de calidad	x			x