



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Efectos no óseos de bajos niveles de vitamina D en pacientes con infección por VIH

Karen Melissa Ordóñez Díaz

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Unidad de Infectología
Bogotá, Colombia
2014

Efectos no óseos de bajos niveles de vitamina D en pacientes con infección por VIH

Karen Melissa Ordóñez Díaz

Código: 272614

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito
parcial para optar al título de:
Especialista en Infectología

Director (a):

Dr. Carlos Arturo Álvarez Moreno

Codirector (a):

Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

Investigadores:

Dra. Odismar Andrea Hernández Borja

Dr. Hernando Guillermo Gaitán Duarte

Dr. Juan Pablo Alzate Granados

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Unidad de Infectología

Bogotá, Colombia

2014

A mi familia y mis amigos que me acompañaron y apoyaron en esta etapa.

Agradecimientos

María Teresa Vallejo Ortega, por su asesoría en el diseño del protocolo y a Yolanda Vargas Pérez quien brindó asesoría respecto a las acciones hormonales de la vitamina D.

Resumen

La deficiencia de vitamina D es frecuente en la población con infección por VIH. El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura fue evaluar los efectos no óseos de la deficiencia de vitamina D en esta población. Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas y de literatura gris. Se realizó evaluación de riesgo de sesgos y graduación del nivel de evidencia de los estudios incluidos. Se incluyeron 17 estudios. Los efectos no óseos asociados con la deficiencia de vitamina D identificados fueron: mayor progresión a sida, mala respuesta inmunológica con la terapia antirretroviral, anemia, vaginosis bacteriana, aterosclerosis, inflamación.

Palabras clave: Vitamina D, VIH, avitaminosis.

Abstract

Vitamin D deficiency is a frequent condition in HIV population. The aim of this systematic review of the literature was to assess the effects of low levels of vitamin D in non bone outcomes in HIV population. We searched in electronic databases and other sources. We assessed the risk of biases and the level of evidence of the included studies. We included 17 studies. The main non bone effects related to deficiency of vitamin D were: progression to aids, inadequate recovery on CD4 count with antiretroviral therapy, anemia, bacterial vaginosis, atherosclerosis, inflammation.

Keywords: Vitamin D, HIV, avitaminosis.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XIII
Abreviaturas	XIV
Introducción	1
1. Objetivo	5
1.1 Objetivos específicos.....	5
2. Métodos	7
2.1 Pregunta de primera línea (Paciente - Intervención - Comparación - Desenlace).....	7
2.2 - Criterios para considerar estudios para esta revisión..	7
2.3 Métodos de búsqueda para identificación de los estudios..	8
2.3.1. Selección de los estudios.....	9
2.3.2. Manejo y extracción de los datos	9
2.3.3. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	11
2.3.4. Unidad de análisis.....	13
2.3.5. Análisis de sensibilidad.....	13
2.3.6. Manejo de datos ausentes.....	13
3. Resultados	15
3.1. Descripción de los estudios.....	15
3.1.1. Características de los estudios incluidos	15
3.1.2. Características de los estudios excluidos.....	32
3.1.3. Resultados de la búsqueda.....	32
3.1.4. Estudios incluidos.....	33
3.1.5. Lugares de desarrollo de los estudios.....	33
3.1.6. Fuentes de financiamiento.....	34
3.1.7. Participantes.....	35
3.1.8. Intervención/exposición.....	35
3.1.9. Medición de los desenlaces.....	35
3.1.10. Duración de seguimiento.....	37
3.2. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos.....	37
3.2.1. Selección.....	38

3.2.2. Detección.....	38
3.2.3. Desempeño.....	38
3.2.4. Reporte.....	40
3.2.5. Otras posibles fuentes de sesgo.....	40
3.3. Efecto de la exposición.....	40
3.3.1. Arterioesclerosis.....	40
3.3.2. Recuperación inmunológica.....	40
3.3.3. Progresión a sida y mortalidad.....	41
3.3.4. Fracaso virológico.....	42
3.3.5. Anemia.....	42
3.3.6. Vaginosi bacteriana.....	42
3.3.7. Inflamación.....	42
3.3.8. Resistencia a la insulina.....	43
4. Conclusiones y recomendaciones.....	455
4.1 Conclusiones	455
4.2 Recomendaciones	¡Error! Marcador no definido.5
5. Financiación.....	46
Anexo A: Evaluación de sesgos Schema v4.....	47
Bibliografía.....	49

Lista de figuras

	Pág.
Figura 3-1: Diagrama de flujo de selección de estudios.....	33
Figura 3-2: Resumen de riesgo de sesgos.....	38
Figura 3-3: Forest plot de comparación: pacientes con insuficiencia de vitamina D comparado con pacientes con niveles normales de vitamina D. Desenlace: progresión a sida.....	42
Figura 3-4: Forest plot de comparación: pacientes con insuficiencia de vitamina D comparado con pacientes con niveles normales de vitamina D. Desenlace: niveles de PCR.....	43
Figura 3-5: Forest plot de comparación: pacientes con insuficiencia de vitamina D comparado con pacientes con niveles normales de vitamina D. Desenlace: resistencia a la insulina.....	43

Abreviaturas

IL Interleucina

iNK Natural Killer invariante

IFN Interferón

LDL Lipoproteína de baja densidad

PCR Proteína C reactiva

PPAR Receptor activado de proliferación de peroxisomas

RCT Receptor de células T

Th T helper

TNF Factor de necrosis tumoral

Treg T reguladora

Introducción

Descripción de la condición

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), descubierto en el año 1984, (1,2) ha infectado más de 70 millones de personas, y causado la muerte de aproximadamente 35 millones. La mayoría de personas infectadas por el virus del VIH se encuentra en países en vías de desarrollo, siendo África subsahariana la región con la más alta prevalencia. (3) El informe de avance de lucha contra el sida en Colombia presentado por el ministerio de la protección social en 2012, reportó una prevalencia nacional de infección por VIH del 0.52%. El grupo poblacional más afectado por edad fue el grupo de 25-29 años (18.1%), seguido del grupo de 30 a 34 años (16.3%). La tasa de mortalidad por sida para el año 2009 fue de 5,21 por 100.000 habitantes. Para el año 2009 la cobertura de tratamiento antirretroviral fue del 80%. (4) Posterior a la introducción de la terapia antirretroviral, la mortalidad de los pacientes con infección por VIH por patologías oportunistas ha disminuido. En países desarrollados, la expectativa de vida de los pacientes con infección por VIH se ha aproximado a la de la población general, (5) con un mayor desarrollo de patologías crónicas como síndrome metabólico, diabetes mellitus 2, dislipidemia, fragilidad, fracturas, cáncer y enfermedad coronaria (6) (7-14). Entre los factores de riesgo para desarrollar estas patologías se ha descrito la deficiencia de vitamina D. (8,15-18). La vitamina D es esencial para el metabolismo del calcio y la homeostasis ósea. (19) La deficiencia de vitamina D se ha asociado con enfermedades cardiovasculares, metabólicas, inmunológicas y neoplásicas. (20) Estudios en población con infección por VIH han documentado aproximadamente un 70% de prevalencia de deficiencia de vitamina D. Entre los factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina D se han descrito: obesidad, sedentarismo, hipertensión arterial, raza no hispana, tratamiento antirretroviral con efavirenz o ritonavir. (21) La deficiencia de vitamina D se ha asociado con mayor riesgo de fractura y osteoporosis en esta población, por lo que su suplencia se recomienda para evitar estos desenlaces (22), sin embargo, existe la incertidumbre sobre el impacto que pueda tener la deficiencia de vitamina D sobre otros efectos no relacionados con el metabolismo óseo. Entre los potenciales efectos no óseos del déficit de vitamina D (metabólicos e inmunológicos) que podrían impactar en el pronóstico de los pacientes con infección por VIH se encuentra el desarrollo de resistencia a la insulina, mayor

riesgo de enfermedad coronaria, recuperación inadecuada del recuento de linfocitos CD4 y mayor infección por tuberculosis. Estos desenlaces podrían afectar negativamente la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, en especial, aquellos en terapia antirretroviral y edad avanzada.(23-26) La realización de esta revisión es importante porque permitirá resumir la evidencia existente respecto a la importancia de diagnosticar la deficiencia de la vitamina D en pacientes con infección por VIH no por el impacto sobre los efectos óseos ya conocidos, sino por el impacto que pueda tener por los efectos no asociados al metabolismo óseo.

Descripción de la intervención (exposición)

La acción hormonal de la vitamina D ha sido reconocida en el metabolismo óseo, en el sistema inmune y en la diferenciación celular(27). Sus bajos niveles se han relacionado con mayor riesgo de fractura, disminución de fuerza muscular y en algunos estudios mayor riesgo cardiovascular. Los niveles óptimos recomendados de vitamina D para la población general se encuentra entre 30-76 ng/ml. Los estudios realizados sobre niveles de vitamina D en pacientes con infección por VIH han mostrado una prevalencia importante de deficiencia (<30 ng/ml) y de insuficiencia (<10 ng/ml), aproximadamente del 70.3%, especialmente en pacientes con terapia antirretroviral(21,28). Es reconocida la relación entre bajos niveles de vitamina D y efectos óseos, así como los beneficios de su suplencia para disminuir la progresión a osteoporosis y disminuir la incidencia de fracturas en esta población (18)(29-32), sin embargo no es claro el beneficio que pueda presentar el mantener niveles adecuados de vitamina D en esta población, por lo que se requiere realizar esta revisión para evaluar si la deficiencia de vitamina D se asocia a efectos no relacionados con el metabolismo óseo en esta población.

Como trabaja la intervención

Vitamina D, metabolismo, bioquímica

La vitamina D se encuentra en dos formas principales: el colecalciferol y el ergocalciferol. Estos precursores son convertidos a 25 OH vitamina D en el hígado. Posteriormente la 25 OH vitamina D sufre una alfa hidroxilación por la 1 alfa hidroxilasa renal y la CYP27B1 para quedar en su forma activa, la 1, 25 dihidroxivitamina D. La forma activa se une al receptor de la vitamina D, el cual pertenece a la súper familia de receptores nucleares. Este receptor forma un dímero con el receptor retinoide X, el cual actúa sobre los elementos de respuesta a la vitamina D modificando la transcripción de los genes blanco. Inicialmente los genes identificados como blanco de la vitamina D fueron aquellos relacionados con la absorción renal e intestinal de calcio. Posteriormente, al identificarse la presencia del receptor en

tejidos no relacionados con el metabolismo del calcio, se inició el estudio de los efectos no óseos de la vitamina D. (27,33)

Vitamina D y sistema inmune

Los linfocitos T expresan la enzima CYP27B1, la cual convierte la 25 hidroxivitamina D a 1-25 dihidroxivitamina D. La expresión de esta enzima es regulada positivamente por citocinas proinflamatorias como el interferón (INF) gamma, y es regulada negativamente por el mismo receptor de la vitamina D que induce la expresión de la CYP24A1 la cual degrada el metabolito activo de la vitamina D. La activación del receptor de las células T (RCT) por antígenos, induce la expresión celular del receptor de la vitamina D, la cual a su vez, optimiza la señalización del RCT, con lo que se completa la activación del linfocito. Los linfocitos T requieren para su expansión clonal la producción local de IL 2. El receptor de la vitamina D, disminuye la transcripción de la IL 2, controlando la respuesta inmunológica. Estudios en ratones con inactivación del gen del receptor de la vitamina D, han encontrado que en ausencia de la vitamina D, se presenta una menor diferenciación de células reguladoras de la función de linfocitos T como las iNK (Natural Killer invariante) y los linfocitos T CD8/TCR $\alpha\beta$ mayor diferenciación de las células CD4 hacia el fenotipo Th 17, y una menor diferenciación de las células dendríticas presentadoras de antígeno hacia células inducibles Treg. Estos cambios fenotípicos se han relacionado con una respuesta inflamatoria aumentada y con mayor desarrollo de autoinmunidad.(34) En pacientes con infección por VIH con bajos niveles de vitamina D, se ha descrito en algunos estudios, una menor recuperación en el recuento de linfocitos T CD4, a pesar de un adecuado tratamiento antirretroviral. (31)

Vitamina D y enfermedad cardiovascular

La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria y mortalidad por enfermedad cardiovascular.(35,36) Entre los mecanismos propuestos para explicar esta asociación, se encuentra una disminución en la activación del eje renina angiotensina aldosterona, así como una disminución en la proliferación del músculo liso vascular y disminución en la oxidación de LDL. (16)

Vitamina D y sensibilidad a la insulina

Niveles de vitamina D menores a 40 nmol/L se han relacionado con menor sensibilidad a la insulina, mayor prevalencia de diabetes, alteración en la glucemia en ayunas y síndrome metabólico. (7) Entre los mecanismos de acción de la vitamina D sobre páncreas, músculo esquelético y tejido adiposo, se encuentra una mayor expresión del receptor de la insulina, aumento en los niveles de PTH, hipocalcemia y activación del receptor PPAR γ .(37,38) Se han

realizado estudios para evaluar el efecto de suplencia de vitamina D en pacientes prediabéticos, obesos y con baja exposición a la luz solar. Los resultados han sido variables y la comparación de los mismos ha sido compleja por la diferencia en la dosis de suplencia utilizada, la duración del tratamiento y el diseño metodológico de los estudios.(39) Entre los estudios diseñados para evaluar el efecto de la suplencia con vitamina D y la sensibilidad a la insulina, se encuentra el estudio de Mitri J. 2011, en el que se demostró una mejor función de la célula beta posterior a la suplencia de colecalciferol. (40)

¿Por qué es importante la revisión?

Esta revisión es importante y necesaria ya que podrá resumir la información existente en la literatura sobre los efectos no óseos de la vitamina D en población con VIH con el fin de soportar una recomendación sobre la medición y control de los niveles de esta en los programas de atención para esta patología que permita optimizar el control de complicaciones cada vez más frecuentes en pacientes con terapia antirretroviral y mayor tiempo de exposición a la enfermedad como patología cardiovascular, resistencia a la insulina y desarrollo de tuberculosis.

1. Objetivo

Evaluar los efectos no óseos de bajos niveles de vitamina D en pacientes con infección por VIH.

1.1 Objetivos específicos

- Evaluar los efectos no óseos de bajos niveles de la vitamina D en pacientes con infección por VIH de acuerdo a presencia o ausencia de terapia antirretroviral.
- Describir los efectos no óseos según deficiencia o insuficiencia de vitamina D

2. Métodos

-*Diseño*: revisión sistemática de la literatura

2.1 Pregunta de primera línea (Paciente – Intervención – Comparación – Desenlace)

- Pacientes: Personas con infección por VIH independientemente de su edad, estadio de la enfermedad, género y tratamiento.
- Qué: Déficit de vitamina D.
- Comparado con: No déficit de vitamina D.
- Para qué: efectos no óseos (resistencia a la insulina, enfermedad coronaria, recuperación inmunológica, tuberculosis)

2.2 – Criterios para considerar estudios para esta revisión

- Criterio de elegibilidad

-Tipos de estudios: ensayos clínicos, cohortes, corte transversal, casos y controles que haya descrito los efectos no óseos relacionados con el déficit de vitamina D en pacientes con VIH independientemente de año.

-Tipo de participantes: Personas con infección por VIH independientemente de su edad, estadio de la enfermedad, género y tratamiento.

-Tipo de intervenciones (exposición): Déficit de vitamina D documentada como niveles inferiores a 30 ng/ml.

-Tipo de desenlaces: resistencia a la insulina, progresión a sida, incremento en recuento de linfocitos CD4, calcificación vascular, engrosamiento de la íntima carotídea.

2.3 Métodos de búsqueda para identificación de los estudios

Se realizó la búsqueda en bases de datos electrónicas especializadas disponibles en el Sistema Nacional de Bibliotecas de la Universidad Nacional: Medline vía OVID, EMBASE, LILACS y la Biblioteca de la Colaboración Cochrane (Bases Cochrane Library y CENTRAL). Se emplearon términos MESH, Emtree, palabras textuales y operadores booleanos. Adicionalmente, se realizó búsqueda manual en las referencias de los estudios encontrados - búsqueda en bola de nieve.

Se consideraron para su inclusión en la revisión estudios en inglés, español, portugués y francés.

Como proceso de búsqueda manual se realizó búsqueda de literatura gris mediante contacto con investigadores expertos en el tema, así como en resúmenes de congresos: CROI, AIDS, IOF.

La estrategia utilizada para la búsqueda en las bases de datos electrónicas fue la siguiente:

MEDLINE (OVID)	EMBASE (.com)
1. exp/HIV	1. 'Human immunodeficiency virus'/exp
2. exp /HIV-2	2. 'Human immunodeficiency virus 1'/exp
3. exp/HIV-1	3. 'Human immunodeficiency virus 2'/exp
4. exp/HIV Infections	4. 'Human immunodeficiency virus infection'/exp
5. hiv.tw.	5. 'Human immunodeficiency virus infected patient'/exp
6. virus\$.tw.	6. hiv.tw.
7. htlv\$.tw.	7. virus\$.tw.
8. lentivirus\$.tw.	8. htlv\$.tw.
9. retrovirus.tw.	9. lentivirus\$.tw.
10. lav.tw.	10. retrovirus.tw.
11. immunodeficiency.tw.	11. lav.tw.
12. (acquired adj5 immun\$).tw.	12. immunodeficiency.tw.
13. (lymphadenopathy adj5 associated).tw.	13. (acquired adj5 immun\$).tw.
14. exp/ Acquired Immunodeficiency Syndrome	14. (lymphadenopathy adj5 associated).tw.
15. AIDS.tw.	15. 'acquired immune deficiency syndrome'/exp
16. exp/ AIDS-Related Complex	
17. (related adj5 complex).tw.	
18. arc.tw.	

19. exp/Vitamin D OR	16. aids:ab,ti
20. exp/ Vitamin D Response Element	17. 'AIDS related complex'/exp
21. exp/ Vitamin D Deficiency	18. (related adj5 complex).tw. OR
22. (vitamin adj5 d).tw.	19. 'vitamin D'/exp
23. (avitaminosis adj5 d).tw.	20. 'vitamin D responsive element'/exp
24. calciferol.tw.	21. 'vitamin D deficiency'/exp
25. c?olecalciferol.tw.	22. (vitamin adj5 d).tw.
26. OR	23. (avitaminosis adj5 d).tw.
27. AND	24. calciferol.tw.
	25. c?olecalciferol.tw.
	26. OR
	27. AND

2.3.1. Selección de los estudios

Una vez realizadas las búsquedas, se realizó la selección de los artículos elegibles a través de la revisión de títulos y resúmenes por parte de una investigadora (experto temático).

La verificación de los criterios de inclusión - exclusión para los artículos elegibles se realizó de manera independiente por dos investigadores (experto temático y experto metodológico). En los casos en los que hubo dudas o discrepancia entre ambos, se decidió su inclusión por consenso.

2.3.2. Manejo y extracción de los datos

Una vez seleccionados los estudios a incluir en la revisión, se realizó la extracción de la información por medio de un formato electrónico en Microsoft® Office Excel diseñado para tal fin. Para el diseño del formato y la selección de los ítems a extraer se tuvo en cuenta los criterios clínicos y metodológicos más relevantes según las indicaciones descritas en el manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones(41). La información extraída de los estudios fue la siguiente: metodología, población, exposición, desenlace

Metodología

- Referencia bibliográfica.

- País donde se desarrolló el estudio. Año del estudio y de la publicación
- Diseño del estudio.
- Tiempo de realización del estudio.
- Objetivo del estudio.
- Aspectos éticos: Aprobación por comité de ética, declaración de conflictos de interés, requerimiento de consentimiento - asentimiento informado.
- Fuente de financiación informada.
- Evaluación del riesgo de sesgos.

Descripción de las poblaciones de los estudios incluidos:

- Características del sitio: (ambulatorios, hospitalizados, hospital- día, programas nacionales)
- Información de las características basales de los participantes. Criterios de inclusión - exclusión.
- Tiempo de seguimiento de los sujetos.
- Clasificación del estado clínico de la enfermedad por VIH.
- Presencia o ausencia de terapia antirretroviral.
- Tipo de tratamiento antirretroviral.

Descripción de la intervención de interés

- Medición del déficit de vitamina D (métodos de medición).
- Realización de suplencia de Vitamina D.

Medición de los desenlaces:

- Efecto no óseo evaluado: desarrollo de prediabetes (glicemia en ayunas mayor a 100 menor a 126, HBA1C >5,8% pero <6.5%), diabetes mellitus tipo 2 (HBA1C >6.5%, glicemia en ayunas >126, glicemia al azar >200) (42), progresión a sida, incremento en recuento de linfocitos CD4 respecto a recuento al inicio de tratamiento antirretroviral, calcificación vascular, engrosamiento de la íntima carotídea en milímetros.

- Número de pacientes incluidos.
- Número de pacientes con déficit de vitamina D.
- Número de pacientes con déficit de vitamina D con efectos no óseos.
- Número de pérdidas al seguimiento.
- Estimador de asociación empleado.
- Número de pacientes con deficiencia de vitamina D con efectos no óseos.
- Número de pacientes con insuficiencia de vitamina D con efectos no óseos.
- Número de pacientes con deficiencia de vitamina D.
- Número de pacientes con insuficiencia de vitamina D.

Medidas del desenlace para análisis de subgrupos:

- Número de pacientes con deficiencia de vitamina D con terapia antirretroviral.
- Número de pacientes con insuficiencia de vitamina D con terapia antirretroviral.
- Número de pacientes con deficiencia de vitamina D con terapia antirretroviral con efectos no óseos.
- Número de pacientes con insuficiencia de vitamina D con terapia antirretroviral con efectos no óseos.

La información se tomó de los reportes de cada estudio. En caso de no encontrar reporte de parte de la información, se contactó a los autores por medio electrónico

2.3.3. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Para los estudios experimentales aleatorizados, se emplearon los criterios recomendados por la colaboración Cochrane para evaluación de sesgos de selección, desempeño, detección, seguimiento y publicación.

Para los estudios observacionales tipo casos y controles y cohorte, se empleó la aproximación recomendada por el Grupo

Nacional de Salud Pública de la Universidad de Sidney (Schema cuarta versión).

La evaluación comprendió:

Dominio	Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) - criterios Cochrane(41)	No ECAs (Schema cuarta versión) (43)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización Ocultamiento.	Muestreo, representatividad del muestreo respecto a la población blanco, criterios de inclusión explícitos.
Sesgos de detección	Cegamiento de diferencias significativas entre los grupos a comparar	Evaluación objetiva, reproducible y cegada de los desenlaces de interés,
Sesgos de desempeño	Cegamiento	Identificación y manejo de posibles variables de confusión. Descripción detallada de los posibles factores de confusión, Ingreso de los sujetos en el mismo puntos similares de su enfermedad / factor de riesgo.
Sesgo de reporte:	Reporte selectivo de desenlaces.	Reporte de características de los sujetos que abandonaron el estudio
Otras posibles fuentes de sesgo	Co-intervenciones	Pertinencia del tiempo de seguimiento realizado. Escogencia apropiada del método de análisis estadístico.
Pérdidas en el seguimiento	Pérdidas en el seguimiento	

2.3.4. Unidad de análisis

El análisis de la información compilada comprendió un componente descriptivo y cuantitativo. Descripción de los estimadores como valores individuales o agrupados por tipo de diseño (OR- RR o valor p)

- Análisis descriptivo

Una vez extraída la información de los reportes de los estudios, se procedió a crear categorías que permitieran agrupar los estudios de acuerdo a sus aspectos metodológicos de población, intervención y desenlaces.

-Análisis de subgrupos

De acuerdo a los hallazgos encontrados en los estudios incluidos se consideraron como subgrupos:

1- Grado de deficiencia de vitamina D.

2.3.5. Análisis de sensibilidad

Según los hallazgos del análisis cuantitativo, se procedió a realizar la determinación de estimadores agrupados de acuerdo al riesgo de sesgos de los estudios incluidos (alto riesgo vs. Bajo riesgo de sesgos)

Se consolidó de manera textual los aspectos relacionados con las características clínicas y epidemiológicas de los estudios incluidos.

2.3.6. Manejo de datos ausentes

Se contactó por medio electrónico a los autores en los casos de información faltante. En las situaciones en las que no se obtuvo respuesta del autor, se censuró esta información del análisis cuantitativo.

3. Resultados

3.1. Descripción de los estudios

3.1.1. Características de los estudios incluidos (ordenados por identificación del estudio)

Identificación del estudio	Adeyemi OM 2011 (44)	
Métodos	Diseño: corte transversal Tiempo del estudio: 6 meses. 2007-2008.	
Participantes	Número: 754 Criterio de inclusión: Mujeres que ingresaban al estudio WIHS entre Octubre 2007 y Marzo de 2008 con medición de niveles de Vitamina D y HOMA IR Criterios de exclusión: Diagnóstico confirmado de diabetes mellitus. Estar en embarazo, tener niveles extremos de Vitamina D y HOMA IR.	
Intervenciones	Medición de vitamina D por método de cromatografía / Espectroscopia de masa	
Desenlaces	Medición de resistencia a la insulina por medio del cálculo del HOMA	
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No reportado	No hubo cálculo de muestra
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	Se desconocía la exposición al momento de la evaluación metabólica.
Variables de confusión	Bien cubierta	Se realizó análisis de regresión logística para control de variables de confusión
Sesgo de reporte	No reportado	No reporta si hubo pacientes que salieran del estudio.
Otras fuentes	Bien cubierta	Para el diseño del estudio el

de sesgo		tiempo de realización fue suficiente
Pérdidas en el seguimiento	No aplica	

Identificación del estudio	Ansemant T 2013 (45)	
Métodos	Diseño: corte transversal Tiempo del estudio: 3 meses. Marzo a Junio de 2010.	
Participantes	Número: 241 Criterios de inclusión: pacientes con infección por VIH en terapia antirretroviral en manejo ambulatorio. Criterios de exclusión: No describe.	
Intervenciones	Medición de vitamina D por método de cromatografía líquida	
Desenlaces	Medición de marcadores de inflamación: IL 6 y PCR.	
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No reportado	No hubo cálculo de muestra
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	Se desconocía la exposición al momento de toma de las muestras.
Variables de confusión	Bien cubierta	Se realizó análisis de regresión logística para control de variables de confusión
Sesgo de reporte	No reportado	No reporta si hubo pacientes que salieran del estudio.
Otras fuentes de sesgo	No dirigida	En el estudio se encuentran pacientes con diferentes estadios de la enfermedad VIH
Pérdidas en el seguimiento	No aplica	

Identificación del estudio	Aziz M 2013 (46)	
Métodos	Diseño: cohorte Tiempo del estudio: 24 meses.	
Participantes	Número: 204 Criterios de inclusión: Pacientes del estudio de cohorte WIHS que tuvieran muestras del conteo de CD4 antes del inicio de terapia antirretroviral y además tuvieran muestras para medir niveles de vitamina D al	

	inicio del reclutamiento, muestras para CD4 a los meses 6,12 y 24. Inicio del tratamiento antirretroviral después del 1 de mayo de 1996. Criterios de exclusión: Pacientes con datos incompletos de las muestras o inicio de la terapia antirretroviral antes de Mayo 1 de 1996.	
Intervenciones	Medición de vitamina D por método de cromatografía / Espectroscopia de masa	
Desenlaces	Cambio en el recuento de CD4 con el inicio de terapia antirretroviral	
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No reportado	No hubo cálculo de muestra
Evaluación objetiva	Pobremente dirigida	Se desconoce si el laboratorio que procesó la citometría de flujo era ciego respecto a la exposición.
Variables de confusión	Bien cubierta	Se realizó análisis de regresión logística para control de variables de confusión
Sesgo de reporte	Bien cubierta	El seguimiento fue completo.
Otras fuentes de sesgo	Bien cubierta	El seguimiento de recuento CD4 fue pertinente para el objetivo a evaluar.
Pérdidas en el seguimiento	Bien cubierta	No hubo pérdidas.

Identificación del estudio	Branch AD 2013 (47)
Métodos	Diseño: corte transversal Tiempo del estudio: 32 meses.
Participantes	Número: 144 Criterios de inclusión: co-infección VIH VHC sin tratamiento previo que completaron 12 semanas de IFN más ribavirina, genotipo VHC 1, que aceptaron genotipificación para IL28B. Criterios de exclusión: Procedencia asiática.

Intervenciones		Medición de vitamina D por espectrometría.
Desenlaces		Respuesta virológica al tratamiento antiviral para hepatitis C.
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No dirigida	No describe muestreo.
Evaluación objetiva	No dirigida	Los investigadores que analizaron los resultados conocían la exposición.
VARIABLES DE CONFUSIÓN	Adecuadamente dirigida	Se realizó ajuste por raza y por terapia con ritonavir.
Sesgo de reporte	No dirigida	No describe si hubo alguna pérdida.
Otras fuentes de sesgo	Pobrementemente dirigida	No hay pacientes sin deficiencia de vitamina D con el cual comparar por lo que no se puede evaluar realmente el efecto de la deficiencia de Vitamina D en la respuesta al manejo de tratamiento para hepatitis C. El tiempo de seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento de la hepatitis C fue adecuado.
Pérdidas en el seguimiento	No aplica.	

Identificación del estudio		Choi AI 2011 (48)
Métodos		Diseño: corte transversal Tiempo del estudio: 1 semana
Participantes		Número: 139 Criterios de inclusión: No los especifica en los métodos. Criterios de exclusión: No los especifica en los métodos.
Intervenciones		Medición de vitamina D por cromatografía líquida.
Desenlaces		Medición del grosor de la íntima de la carótida por medio de ultrasonografía.
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No dirigida	No describe muestreo.
Evaluación	No dirigida	Los investigadores no describen

objetiva		si el radiólogo que realizó la medición desconocía la exposición.
VARIABLES DE CONFUSIÓN	Adecuadamente dirigida	Se realizó análisis multivariado para controlar factores asociados con mayor riesgo cardiovascular
Sesgo de reporte	No dirigida	No describe si hubo alguna pérdida.
Otras fuentes de sesgo	No dirigida	Las unidades de medición de la vitamina D varían en los reportes de los resultados. No se caracteriza la población expuesta de la no expuesta, la describen como un todo. No describe cuáles fueron los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio.
Pérdidas en el seguimiento	No aplica	.

Identificación del estudio		El-Maouche D 2013 (49)
Métodos		Diseño: corte transversal Tiempo del estudio: 2 años, 2007-2009.
Participantes		Número: 116 Criterios de inclusión: Pertener a la clínica de individuos coinfectados de VIH y VHC en el periodo establecido, contar con consentimiento informado. Criterios de exclusión: Pacientes con falla renal estimada por (GFR] < 60 ml/min/1.73 m ²)
Intervenciones		Medición de vitamina D por cromatografía/espectroscopia de masa.
Desenlaces		Fibrosis hepática.
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No dirigida	No describe muestreo.
Evaluación objetiva	Pobremente dirigida	Desconocemos si el patólogo que realizó la lectura de la biopsia estaba ciego respecto a la exposición
VARIABLES DE	Bien cubierta	Se realizó análisis de regresión

confusión		logística para control de variables de confusión.
Sesgo de reporte	No dirigida	No describe si hubo alguna pérdida.
Otras fuentes de sesgo	No dirigida	No hubo pacientes sin deficiencia de vitamina D con los cuales comparar, por lo que el resultado del estudio puede no ser reflejo de la exposición.
Pérdidas en el seguimiento	No aplica	

Identificación del estudio	French AL 2011 (50)	
Métodos	Diseño: corte transversal Tiempo del estudio: 6 años	
Participantes	Número: 353 pacientes con VIH. Criterios de inclusión: Pacientes del estudio WIHS con muestras para vitamina D y Vaginosis bacteriana. Criterios de exclusión: Pacientes embarazadas al momento de toma de la muestra de niveles de vitamina D.	
Intervenciones	Medición de vitamina D por cromatografía/espectrofotometría.	
Desenlaces	Vaginosis bacteriana.	
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No dirigida	No describe muestreo.
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	Al momento de realizar la evaluación ginecológica se desconocía la exposición.
Variables de confusión	Bien cubierta	Se realizó análisis de regresión logística para control de variables de confusión.
Sesgo de reporte	No dirigida	No describe si hubo alguna pérdida.
Otras fuentes de sesgo	Bien cubierto	No se identifican otras fuentes de sesgo.
Pérdidas en el seguimiento	No aplica.	

Identificación del estudio	Giacomet V 2013 (51)	
Métodos	Diseño: ensayo clínico Tiempo del estudio: 12 meses	

Participantes	<p>Número: 50.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes con infección por VIH menores de 30 años con niveles de vitamina D menores a 30 ng/ml.</p> <p>Criterios de exclusión: Hiperparatiroidismo, raza negra, suplencia con vitamina D en los 12 meses previos, uso de tratamientos que alteren los niveles de vitamina D en los 6 meses previos (excepto los antirretrovirales), enfermedad grave, afrodescendientes.</p>	
Intervenciones	<p>Suplencia con 100000 Unidades de vitamina D cada 3 meses 4 dosis. Medición de niveles de vitamina D</p>	
Desenlaces	<p>Cambio en el inmunofenotipo de células T.</p>	
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	Adecuadamente dirigida	Describe el cálculo de tamaño de muestra.
Evaluación objetiva	Pobremente dirigida	No hubo cegamiento por parte del que administró el tratamiento
Variables de confusión	Adecuadamente dirigida	En los criterios de exclusión se tuvo en cuenta los factores que pueden afectar el desenlace principal
Sesgo de reporte	Adecuadamente dirigida	Se realizó análisis por intención de tratar, se reportaron datos positivos y negativos.
Otras fuentes de sesgo	Pobremente dirigida	No todos los pacientes del grupo de la intervención alcanzaron valores normales de vitamina D y algunos del grupo de placebo dejaron de estar en insuficiencia por lo que los resultados no son interpretables
Pérdidas en el seguimiento	Adecuadamente dirigida	Se describe y no afecta el análisis.

Identificación del estudio		Havers F, 2014 (52)
Métodos		Diseño: cohorte Tiempo del estudio: 96 semanas.
Participantes		Número: 250 Criterios de inclusión: Pacientes HIV 1, mayores de 18 años, con CD 4 menor de 300 cel/ml Criterios de exclusión: Embarazo, enfermedades agudas, comorbilidades agudas o serias y anormalidades específicas de laboratorio
Intervenciones		Medición de vitamina D por quimioluminiscencia.
Desenlaces		Recuento de CD4 y control de carga viral VIH en pacientes con terapia antirretroviral
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No dirigida	No describe muestreo.
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	Al momento de realizar la medición de carga viral y citometría se desconocía la exposición.
Variables de confusión	Bien cubierta	Se realizó análisis de regresión logística para control de variables de confusión.
Sesgo de reporte	Adecuadamente dirigida	Buen manejo de datos ausentes.
Otras fuentes de sesgo	Bien cubierto	No se identifican otras fuentes de sesgo.
Pérdidas en el seguimiento	Adecuadamente dirigida.	Seguimiento completo

Identificación del estudio		Kakalia S, 2011 (53)
Métodos		Diseño: ensayo clínico Tiempo del estudio: 9 meses.
Participantes		Número: 53 Criterios de inclusión: Niños entre 3 y 18 años de edad, con infección por VIH sin fracaso virológico ni inmunológico. Criterios de exclusión: Pacientes con cambio en la terapia antirretroviral en los 6 meses previos, calcio sérico

		menor a 8 mg/dl.
Intervenciones		No suplencia de vitamina D, suplencia con 800 unidades día y con 1600 unidades día. Medición de niveles de vitamina D.
Desenlaces		Recuento de CD4. Niveles de vitamina D.
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	Adecuadamente dirigida	Describe el cálculo de muestra.
Evaluación objetiva	Pobremente dirigida	El estudio no fue doble ciego.
Variables de confusión	Adecuadamente dirigida	Los pacientes incluidos tenían un control de la enfermedad VIH similar, todos se encontraban en terapia antirretroviral.
Sesgo de reporte	Adecuadamente dirigida	Reporta datos positivos como negativos.
Otras fuentes de sesgo	Pobremente dirigida	Se cambiaba el tratamiento durante la marcha del estudio, no hubo cegamiento de la intervención, no en todos los expuestos se alcanzo niveles adecuados de vitamina D por lo que los resultados no son interpretables, el tiempo de seguimiento fue muy corto para evaluar cambios significativos en el recuento de linfocitos CD4, los niños con insuficiencia de vitamina D no se dejaron sin tratamiento.
Pérdidas en el seguimiento	Adecuadamente dirigida.	Seguimiento completo

Identificación del estudio	Lai H, 2012 (54)
Métodos	Diseño: corte transversal Tiempo del estudio: 8 años.
Participantes	Número: 674 Criterios de inclusión: Afro-Americanos, con 25 años o mayores, Infección VIH Criterios de exclusión: Enfermedad cardiovascular conocida, Síntomas que puedan corresponder con enfermedad coronaria, Tasa de filtración glomerular menor a 60

		ml/min/1.73 m ² , Alergia al contraste IV o Embarazo.
Intervenciones		Medición de vitamina D por quimioluminiscencia.
Desenlaces		PCR serico, estenosis de las arterias coronarias documentada por medio de TAC.
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No dirigida	No describe muestreo.
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	El radiólogo desconocía la exposición.
Variables de confusión	Bien cubierta	Se realizó análisis de regresión logística para control de variables de confusión.
Sesgo de reporte	Adecuadamente dirigida	Buen manejo de datos ausentes.
Otras fuentes de sesgo	Bien cubierto	No se identifican otras fuentes de sesgo.
Pérdidas en el seguimiento	No aplica	.

Identificación del estudio	Legeai C, 2013 (55)	
Métodos	Diseño: cohorte. Tiempo del estudio: 4 años.	
Participantes	Número: 355 Criterios de inclusión: Pacientes con VIH de reciente diagnóstico (menos de un año) sin tratamiento antirretroviral. Criterios de exclusión: No especifica.	
Intervenciones	Medición de vitamina D por radioinmunoensayo.	
Desenlaces	Marcadores de inflamación, función renal y resistencia a la insulina.	
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No dirigida	No describe muestreo.
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	El personal del laboratorio clínico desconocía la exposición.
Variables de confusión	Bien cubierta	Se realizó análisis multivariado.

Sesgo de reporte	Pobremente dirigida	No especifica manejo de datos ausentes.
Otras fuentes de sesgo	Pobremente dirigida	No hay pacientes sin deficiencia de vitamina D con el cual comparar por lo que el efecto de la deficiencia de Vitamina D en los efectos no óseos evaluados puede estar subestimado.
Pérdidas en el seguimiento	Adecuadamente dirigida.	Seguimiento completo.

Identificación del estudio	Longenecker C, 2012 (56)
Métodos	Diseño: ensayo clínico. Tiempo del estudio: 12 semanas.
Participantes	Número: 45 Criterios de inclusión: Pacientes adultos con infección por VIH, con niveles de vitamina D < 20 ng/ml, carga viral VIH 50 copias/ml, terapia antirretroviral en las 12 semanas previas al inicio del estudio, deseo de recibir suplemento de vitamina D. Criterios de exclusión: Embarazo o lactancia, diabetes, tasa de filtración glomerular menor a 50 ml/min/1.73 m ² , infección activa o enfermedad inflamatoria, uso regular de salicilatos, AINES, esteroides, bifosfonatos y otros tratamientos para osteoporosis, uso de alcohol o drogas ilícitas, transaminasas mayores 2.5 el límite superior en los 6 meses previos al ingreso al estudio.
Intervenciones	Suplencia con 4000 unidades de vitamina D por 12 semanas. Medición de niveles de vitamina D.
Desenlaces	Niveles de sTNFR-I, IL6, hs CRP, Moléculas de adhesión endotelial, intercelular soluble -1, vascular 1, índice HOMA, diámetro de la arteria braquial medido por un transductor lineal y un software de detección como subrogado de disfunción

		endotelial
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	Adecuadamente dirigida	Describe cálculo del tamaño de la muestra y modo de realizar la aleatorización.
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	Estudio doble ciego.
VARIABLES DE CONFUSIÓN	Adecuadamente dirigida	Se tuvieron en cuenta variables que afectan la función endotelial.
Sesgo de reporte	Adecuadamente dirigida	Reporta tanto datos positivos como negativos.
Otras fuentes de sesgo	Pobrementemente dirigida.	El tiempo de seguimiento fue muy corto, los pacientes no alcanzaron niveles adecuados de vitamina D por lo que los resultados no son interpretables ya que no hubo realmente un grupo con niveles suficientes de vitamina D con el cual comparar.
Pérdidas en el seguimiento	Adecuadamente dirigida	Se describen las pérdidas.

Identificación del estudio		Mehta S, 2010 (57)
Métodos		Diseño: cohorte. Tiempo del estudio: 5.8 años.
Participantes		Número: 884 Criterios de inclusión: Mujeres embarazadas entre la semana 12 a 27, infectadas con VIH con niveles de vitamina D disponibles. Criterios de exclusión: No específica.
Intervenciones		Medición de vitamina D por quimioluminiscencia.
Desenlaces		Síndrome de desgaste e infecciones respiratorias.
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	Bien cubierta	Se describe el muestreo en el estudio original.
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	El estudio es doble ciego.
VARIABLES DE CONFUSIÓN	Adecuadamente dirigida	Se realizó análisis de regresión logística.

Sesgo de reporte	Adecuadamente dirigida	Especifica manejo de datos ausentes.
Otras fuentes de sesgo	Bien cubierta	Adecuado tiempo de seguimiento, no se identifican otras fuentes de sesgo.
Pérdidas en el seguimiento	Adecuadamente dirigida.	Seguimiento completo.

Identificación del estudio	Mehta S, 2011 (58)	
Métodos	Diseño: cohorte. Tiempo del estudio: 70 meses.	
Participantes	Número: 884 Criterios de inclusión: Mujeres embarazadas entre la semana 12 a 27, infectadas con VIH con niveles de vitamina D disponibles. Criterios de exclusión: Pacientes con VIH estadio 4.	
Intervenciones	Medición de vitamina D por quimioluminiscencia.	
Desenlaces	Mortalidad, recuento de CD4, anemia, progresión a sida.	

Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	Bien cubierta	Se describe el muestreo en el estudio original.
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	El estudio es doble ciego.
Variables de confusión	Adecuadamente dirigida	Se realizó análisis de regresión logística.
Sesgo de reporte	Adecuadamente dirigida	Especifica manejo de datos ausentes.
Otras fuentes de sesgo	Bien cubierta	Adecuado tiempo de seguimiento, no se identifican otras fuentes de sesgo.
Pérdidas en el seguimiento	Adecuadamente dirigida.	Seguimiento completo.

Identificación del estudio	Portilla J, 2014 (59)	
Métodos	Diseño: corte transversal Tiempo del estudio: 1 año.	
Participantes	Número: 89. Criterios de inclusión: Consentimiento informado, mayor o igual a 18 años, hombres, sin ART previo, con ART efectivo	

		(menos de 50 copias/ml) 2 NRTI con PI, o NNRTI sin PI, sin cambios en el tratamiento por lo menos en 6 meses, sin uso de calcio o Vitamina D. Criterios de exclusión: Diabetes mellitus, Hepatitis C, enfermedad oportunista no controlada, uso de drogas ilícitas, enfermedades psiquiátricas conocidas.
Intervenciones		Medición de vitamina D por quimioluminiscencia.
Desenlaces		Engrosamiento de la carótida, alteración de la glucemia, marcadores de inflamación.
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No dirigida	No describe muestreo.
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	El radiólogo desconocía la exposición.
Variables de confusión	Bien cubierta	Se realizó análisis de regresión logística para control de variables de confusión.
Sesgo de reporte	Pobrementemente dirigido	No hace referencia a manejo de datos ausentes.
Otras fuentes de sesgo	Bien cubierto	No se identifican otras fuentes de sesgo.
Pérdidas en el seguimiento	No aplica.	

Identificación del estudio	Ross AC, 2011 (60)
Métodos	Diseño: cohorte. Tiempo del estudio: 4 años. 2005-2009
Participantes	Número: 149 pacientes con VIH. Criterios de inclusión: Muestras de suero guardado en el momento de la inclusión al estudio, mayor o igual a 18 años, tener al menos 24 semanas de tratamiento antirretroviral al momento del ingreso. Para el grupo control de personas sanas, fueron miembros de cuerpo de salud o familiares de los pacientes con auto reporte de su

		estado de salud y sin enfermedades inflamatorias agudas o recientes. Criterios de exclusión: Enfermedad cardiovascular conocida, diabetes mellitus, enfermedad oportunista concurrente, enfermedad inflamatoria aguda o concurrente, o medicamentos que alteren los marcadores de inflamación (fue igual para el grupo de los casos y el grupo control).
Intervenciones		Medición de vitamina D por Elisa.
Desenlaces		Engrosamiento de la carótida, resistencia a la insulina, marcadores de inflamación.
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No cubierta	No describe muestreo.
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	Los que realizaron las mediciones eran ciegos de la exposición.
Variables de confusión	Adecuadamente dirigida	Se realizó análisis de regresión logística.
Sesgo de reporte	Adecuadamente dirigida	Especifica manejo de datos ausentes.
Otras fuentes de sesgo	Bien cubierta	Adecuado tiempo de seguimiento, no se identifican otras fuentes de sesgo.
Pérdidas en el seguimiento	Adecuadamente dirigida.	Estudio completo.

Identificación del estudio	Ross AC, 2012 (61)
Métodos	Diseño: casos y controles. Tiempo del estudio: 10 meses.
Participantes	Número: 200 pacientes con VIH. Criterios de inclusión: pacientes entre 1 y 25 años con infección por VIH tipo 1, con más de un mes libre de condiciones infamatorias agudas. Criterios de exclusión: Uso de medicación o condición conocida que afecte la inflamación.
Intervenciones	Medición de vitamina D por

		Elisa.
Desenlaces		Resistencia a la insulina, marcadores de inflamación.
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	Bien cubierta	Se realizó cálculo de tamaño de muestra.
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	Los que realizaron las mediciones eran ciegos de la exposición.
VARIABLES DE CONFUSIÓN	Adecuadamente dirigida	Se realizó análisis de regresión logística.
Sesgo de reporte	Adecuadamente dirigida	Especifica manejo de datos ausentes.
Otras fuentes de sesgo	Bien cubierta	Adecuado tiempo de seguimiento, no se identifican otras fuentes de sesgo.
Pérdidas en el seguimiento	Pobremente dirigida	No se especifica si hubo pérdidas.

Identificación del estudio	Terrier B, 2011 (62)	
Métodos	Diseño: corte transversal. Tiempo del estudio: 72 meses.	
Participantes	Número: 189. Criterios de inclusión: estar en la cohorte del estudio RIBAVIC ANRS HCO2, tener co-infección VIH -VHC, No haber recibido previamente interferón, 3 meses previos sin tratamiento antirretroviral o con tratamiento estable y tener conteo de CD 4 mayor a 200. Criterios de exclusión: No tener muestras de suero disponibles al inicio del estudio.	
Intervenciones	Medición de vitamina D por radioinmunoensayo.	
Desenlaces	Fibrosis hepática, respuesta virológica al tratamiento de la hepatitis C.	
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	No dirigida	No describe cálculo del tamaño de la muestra.
Evaluación	Adecuadamente	Los que realizaron las

objetiva	dirigida	mediciones eran ciegos de la exposición.
VARIABLES DE CONFUSIÓN	Adecuadamente dirigida	Se realizó análisis de regresión logística.
Sesgo de reporte	Adecuadamente dirigida	Especifica manejo de datos ausentes.
Otras fuentes de sesgo	Pobremente dirigida.	No describe la fibrosis en pacientes con niveles de vitamina D mayores a 30. Puede haber subestimación de la magnitud del efecto de la deficiencia de vitamina D
Pérdidas en el seguimiento	No aplica.	

Identificación del estudio		Vescini F, 2011 (63)
Métodos		Diseño: cohorte. Tiempo del estudio: 6.5 años.
Participantes		Número: 1048. Criterios de inclusión: Pacientes con VIH sin antirretrovirales que empezaban su tratamiento. Criterios de exclusión: Pacientes con muestras con pobre almacenamiento o material insuficiente o que no fueron localizadas o fueran el último vial disponible para la medición post inicio de tratamiento antirretroviral.
Intervenciones		Medición de vitamina D por inmunoensayo.
Desenlaces		Enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, función renal, marcadores de inflamación.
Riesgo de sesgos		
Sesgo	Juicio del autor	Descripción
Muestreo	Adecuadamente dirigida	Describe cálculo del tamaño de la muestra.
Evaluación objetiva	Adecuadamente dirigida	Los que realizaron las mediciones eran ciegos de la exposición.
VARIABLES DE CONFUSIÓN	Adecuadamente dirigida	Se realizó análisis de regresión logística.
Sesgo de reporte	Adecuadamente dirigida	Especifica manejo de datos ausentes.
Otras fuentes	Adecuadamente	No se identifican otras fuentes

de sesgo	dirigida.	de sesgo.
Pérdidas en el seguimiento	Adecuadamente dirigida	Se describen las pérdidas.

3.1.2. Características de los estudios excluidos (ordenados por identificación del estudio)

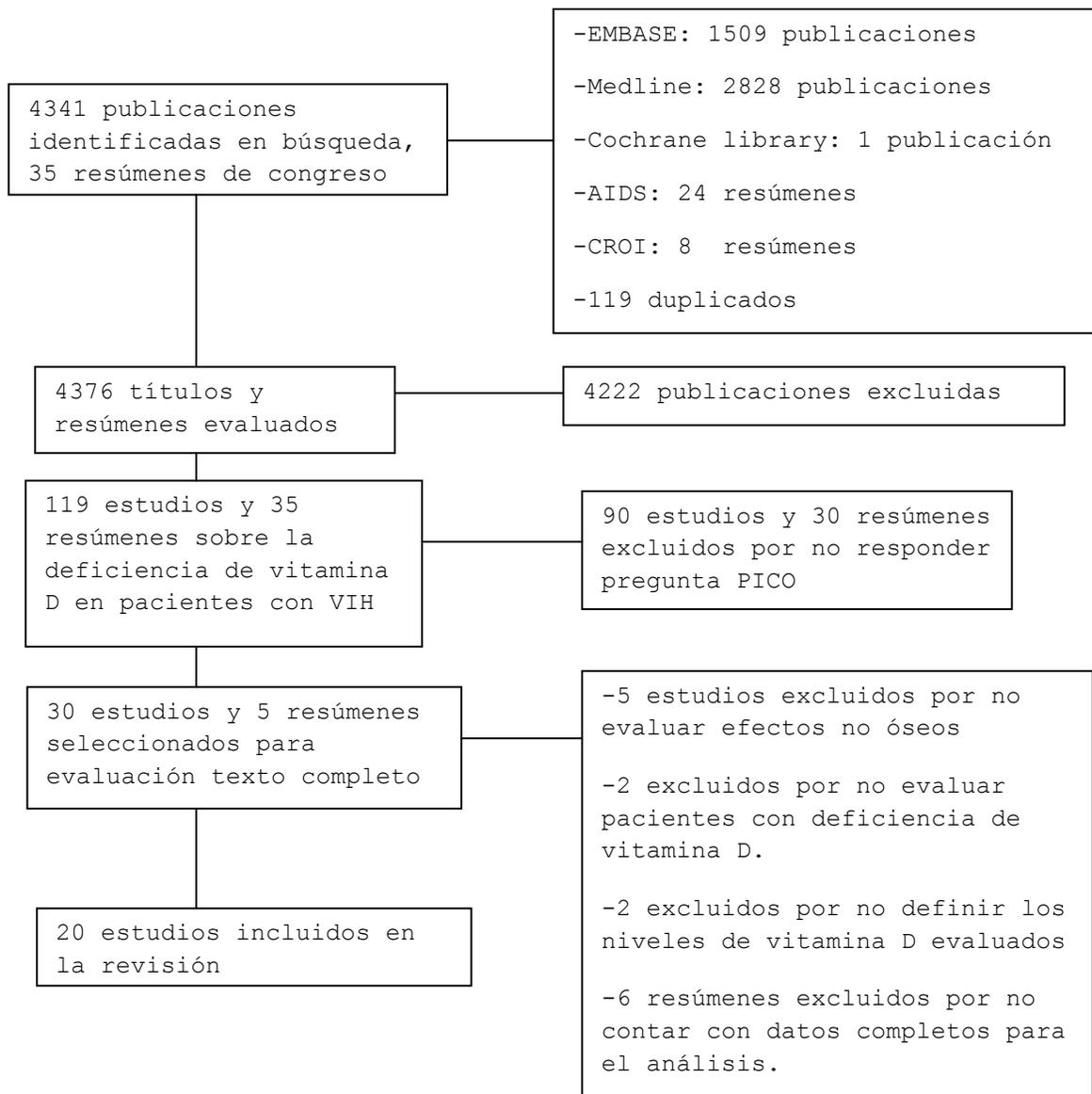
Identificación del estudio	Razón de exclusión
Falcão M da CB de A, 2012 (64)	Entre los marcadores para aterosclerosis no está la vitamina D.
Achhra AC, 2013 (65)	Evalúa cambios de vitamina D en la seroconversión pero no los efectos no óseos de la deficiencia de la vitamina D
Conesa-Botella A, 2010 (66)	No evalúa efectos no óseos
Bang UC, 2012 (67)	No evaluó pacientes en insuficiencia de vitamina D. No evaluó respuesta inmunológica sino cambio de fenotipo de CD4.
Bang UC, 2010 (68)	No evaluó efectos no óseos.
Castro-Sansores CJ, 2006 (69)	No midieron vitamina D.
Friis H, 2008 (70)	No realizado en VIH, no evalúa directamente el efecto de la vitamina D, describe la prevalencia de la deficiencia.
Finkelstein JL, 2012 (71)	Efectos no óseos evaluados en niños, no en las maternas.
Friis H, 2013 (72)	No evaluó efectos no óseos.
Mehta S, 2009 (73)	Duplicado de Mehta S, 2010.
Sudfeld C, 2012 (74)	No hay suficiente información para analizar los resultados.
Adayemi OM, 2011 (75)	No hay suficiente información para analizar los resultados.
Hoffman R, 2013 (76)	No hay suficiente información para analizar los resultados.
Huff HF, 2012 (77)	No hay suficiente información para analizar los resultados.
Nunnari G, 2012 (78)	No hay suficiente información para analizar los resultados.

3.1.3. Resultados de la búsqueda.

La búsqueda original fue realizada en marzo de 2014 y una actualización en julio de 2014. Se identificaron 4341 publicaciones y 35 resúmenes de congreso. En la evaluación de

títulos y resúmenes inicial, se excluyeron 4222 publicaciones, entre estas se encontraban 119 duplicados. De los 119 estudios y 35 resúmenes se realizó una segunda selección en la que se excluyó los estudios que no evaluaron efectos no óseos de la vitamina D en pacientes con VIH. Se revisó con texto completo 30 estudios y 5 resúmenes de congreso, de los cuales se incluyeron en la revisión 20. Ver figura 3-1.

Figura 3-1. Diagrama de flujo de selección de estudios



3.1.4. Estudios incluidos.

Los 20 estudios que cumplieron los criterios de inclusión tuvieron un total de 5937 pacientes.

3.1.5. Lugares de desarrollo de los estudios.

Los estudios fueron desarrollados en: Italia (Vescini F 2011 (63), Giacomet V 2013 (51)), Estados Unidos (Ross AC 2011, Ross AC 2012, Lai H 2012, Longenecker C 2012, Branch AD 2013, Choi 2011, French AL 2011, Adeyemi OM 2011, El-Maouche D 2013, Aziz M 2013((41,43-47,51,57,58)), Francia (Legeai C 2013, Terrier B 2011, Ansemant T 2013 (45,55,62)), España (Portilla J 2014(59)), multicéntrico - Brasil, Haití, India, Malawi, Perú, Suráfrica, Tailandia, Zimbabwe y Estados Unidos-(Havers F 2014(52)), Tanzania (Mehta S 2010 y 2011(54,55)), Canadá (Kakalia S 2011(50)).

3.1.6. Fuentes de financiamiento.

Los estudios incluidos recibieron financiamiento de: Agencia nacional de Francia en investigación sobre sida y Hepatitis Virales (Legeai C 2013(55)), Fundación de estudios Icona con soporte de Abbot, Bristol - Myers Squibb, Gilead (Vescini F, 2011(63)), Agencia nacional de Francia en investigación sobre sida y Hepatitis Virales y Schering & Plough (Terrier B 2011 (62)), Becas de GlaxoSmithKline y del instituto de investigaciones de la Universidad de Emory (Ross AC 2012(58)), National institutes of health, Center for AIDS research at the university of California-San Francisco, UCSF clinical and translational science institut, national center for research resources (Choi 2011(48)), instituto nacional de alergias y enfermedades infecciosas, instituto nacional de salud infantil y desarrollo humano, instituto nacional de cáncer, instituto nacional de abuso de drogas, instituto nacional de sordera y otros problemas de la comunicación, el centro nacional de investigación y centro de desarrollo de Chicago para la investigación del sida (French AL 2011, Adeyemi OM 2011, Aziz M 2013(44,46,50)), becas del instituto nacional de salud de Estados Unidos y del centro nacional de investigación (El-Maouche D 2013(49)), becas del instituto nacional de salud infantil y desarrollo humano, centro internacional el Fogarthy y la escuela de salud pública de la Universidad de Harvard (Mehta S 2010(57)). Bristol -Myers Squibb, una beca del centro de estudios para la investigación del sida, una beca del instituto nacional de salud de Estados Unidos (Ross AC 2011(57)), fundación española para la investigación y prevención del sida, instituto Carlos III,

subdirección general de evaluación y fondo europeo de desarrollo regional (Portilla 2014(59)), instituto americano de alergias y enfermedades infecciosas, instituto nacional de salud de Estados Unidos, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y GlaxoSmithKline (Havers F 2014(52)), becas del instituto nacional del uso de drogas y el instituto nacional de salud (Lai H 2012(51)), no refiere (Ansemant T 2013, Branch AD 2013(45,47)), Bristol-Myers Squibb, University Hospitals Harrington-McLaughlin Heart and Vascular Institute, CWRU/UH center for AIDS research (Longenecker C 2012(53)), Italian ministry of health (Giacomet V 2013(51)), Canadian foundation for AIDS research (Kakalia S 2011(50)).

3.1.7. Participantes.

Todos los pacientes incluidos tenían diagnóstico de infección por VIH. 3809 (64,15%) se encontraban en tratamiento antirretroviral. No se especificó el esquema de tratamiento antirretroviral usado en todos los estudios.

3.1.8. Intervención/exposición.

En todos los estudios se realizó medición de niveles de vitamina D. Los métodos utilizados fueron: Radioinmunoensayo (Legeai C 2013, Vescini F 2011, Terrier B 2011, Giacomet V 2013, Kakalia S 2011(48,52,59,60,50)), Elisa (Ross A 2011, 2012, Longenecker C 2012(58,57,53)), cromatografía líquida (Ansemant T 2013, Choi 2011, French AL 2011, Adeyemi OM 2011, El-Maouche 2013, Aziz M 2013(41,43,45-47,43)), espectrofotometría (Branch AD 2013, French AL 2011(47,50)), espectroscopia (Adeyemi OM 2011, El-Maouche 2013, Aziz M 2013(31,44,49)), quimioluminiscencia (Mehta S 2010, Portilla J 2014, Havers F 2014, Lai H 2012(49,54,56,51)).

Tres estudios administraron suplencia de vitamina D a los pacientes con bajos niveles de vitamina D. Longenecker C 2013(53) administró 4000 unidades diarias de vitamina D3 por 12 semanas. Giacomet V 2013(51) administró 100000 unidades de vitamina D3 cada 3 meses por 4 dosis, y Kakalia S 2011 (50) administró dos esquemas de tratamiento uno por 800 unidades día y otro por 1600 unidades día de vitamina D3.

3.1.9. Medición de los desenlaces.

Los desenlaces evaluados fueron: marcadores de inflamación, fibrosis hepática, vaginosis bacteriana, resistencia a la insulina, aterosclerosis, recuperación inmunológica, progresión a

sida, anemia, infecciones respiratorias, respuesta virológica al tratamiento para hepatitis C y para el VIH, disfunción endotelial, cambio de fenotipo de los linfocitos T.

Los marcadores de inflamación evaluados fueron: Inmunoensayo / IL 6 (1.6 pg/ml), TNF alfa (0.14 pg/ml), nefelometría: PCR mg/dl (Legeai C 2013(55)), PCR, IL 6, TNF por inmunoensayo (Ross 2012(58)), IL 6, PCR (Ansemant 2013(45)), sTNFR-I, IL6 por inmunoensayo enzimático y PCR ultrasensible por turbidimetría cinética IMMAGE, PAI -I (pg/l) (Portilla 2014(59)), PCR (Lai H, 2012(50)), sTNFR-I, IL6, PCR ultrasensible, moléculas de adhesión endotelial, intercelular soluble -1, vascular 1 (Ross 2011, Longenecker C 2012(57,53)).

La fibrosis hepática fue calificada según el sistema METEVIR para fibrosis donde 0: No fibrosis y 4: Cirrosis. Se consideró positivo para fibrosis 2,3 o 4 (El-Maouche D 2013(49)).

La vaginosis bacteriana fue diagnosticada según la presencia de los criterios de Amsel (3 de 4 criterios) (French AL 2011(50)).

La resistencia a la insulina fue evaluada con el cálculo del índice HOMA (glicemia en ayunas x insulina en ayunas/405) (Branch AD 2013, Ross AC 2012, Adeyemi OM 2011, Ross AC 2011, Longenecker C 2012(41,44,57,58,50)), insulina a Tiempo 0 min (mU/L) x Glucosa a tiempo 0 (mmol/L) /22.5) en ayuno antes de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, prueba de tolerancia oral a la glucosa (Legeai C 2013(55)), glicemia en ayunas (Vescini 2011, Portilla 2014(59,63)).

La medición de aterosclerosis se realizó así: medición por ultrasonografía de 12 segmentos de la arteria carótida interna y bifurcación derecha e izquierda (Choi 2011 (48)), seis mediciones de la carótida derecha y seis de la carótida izquierda (Ross 2011(57)), Ultrasonido HITACHI EUB 5500HV de 7.5 MHz utilizando los criterios de Mannheim, medición bilateral en segmentos sin placa aterosclerótica, el resultado fue el promedio aritmético de los valores de las dos carótidas (Portilla 2014 (59)), Angiograma por tomografía, con medición del calcio coronario y estimación del porcentaje de estenosis (Lai H 2012 (54)).

La disfunción endotelial fue evaluada por cambio en el diámetro de la arteria braquial medido por un transductor lineal y un software de detección (Longenecker C 2012(56)).

La enfermedad cardiovascular clínica (infarto agudo de miocardio, ataque cerebro vascular, hipertensión arterial) fue evaluada por Vescini F 2011 (60).

La recuperación inmunológica se evaluó como el cambio en el recuento de linfocitos CD4 en presencia de terapia antirretroviral (Aziz M 2013, Mehta S 2011, Havers F 2014, Kakalia S 2011(43,49,50,55)).

La progresión a sida se definió como disminución de recuento de CD 4 a menos de 200 células/mcl o desarrollo de una enfermedad definitiva de sida, este desenlace fue evaluado por Mehta S 2010 y 2011, Aziz M 2013, Havers F 2014, Vescini F 2011(43,49,54,55,60).

La anemia se definió como hemoglobina menor a 10 gramos/dl (Mehta S 2011(55)).

La respuesta virológica al tratamiento para la hepatitis C se midió con carga viral (Branch AD 2013(47)).

La respuesta virológica al tratamiento antirretroviral se evaluó con carga viral VIH (Havers F 2014(52)).

El inmunofenotipo de los linfocitos T se evaluó con citometría de flujo (Giacomet V 2013(48)).

3.1.10. Duración de seguimiento.

Legeai C 2011(55) realizó un seguimiento de 1 año para evaluar desenlaces, Vescini F 2011(60) realizó un seguimiento de 6.5 años, Aziz M 2013(46) realizó un seguimiento de 24 meses, Mehta S 2010(57) realizó un seguimiento de 2 años, Havers F 2014(52) realizó un seguimiento de 96 semanas, Longenecker C 2012(56) realizó un seguimiento de 12 semanas, Giacomet V 2013(48) realizó un seguimiento por 12 meses y Kakalia S 2011(50) realizó un seguimiento por 6 meses.

3.2. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos.

En la figura 3-2 se presenta un resumen de la evaluación del riesgo de sesgos. Los detalles se encuentran especificados en las tablas de características de los estudios incluidos.

Figura 3-2. Resumen de riesgo de sesgos.

	Sesgo de selección	Sesgo de detección	Sesgo de desempeño	Sesgo de reporte	Otras fuentes de sesgo	Pérdidas en el seguimiento
Choi 2011 (48)	-	-	+	+	-	+
Branch AD 2013 (47)	-	-	+	+	-	+
Legeai C 2013 (55)	-	+	+	+	-	-
Vescini F 2011 (60)	+	+	+	+	+	+
Terrier B 2011 (62)	-	+	+	+	-	+
Ross A 2012 (58)	+	+	+	+	+	+
Ansemant T 2013 (45)	-	+	+	+	+	+
French AL 2011 (50)	-	+	+	+	+	+
Adeyemi OM 2011 (44)	-	+	+	+	+	+
El-Maouche D 2013 (49)	-	-	+	+	+	+
Aziz M 2013 (46)	-	-	+	+	+	-
Mehta S 2010 (57)	+	+	+	+	+	+
Mehta S 2011 (55)	+	+	+	+	+	+

Ross A 2011 (60)	-	+	+	+	+	+
Portilla J 2014 (59)	-	+	+	+	+	+
Havers F 2014 (52)	-	+	+	+	+	-
Lai H 2012 (54)	-	+	+	+	+	+
Longenecker C 2012 (56)	+	+	+	+	-	+
Giacomet V 2013 (48)	+	-	+	+	-	+
Kakalia S 2011 (53)	+	-	+	+	-	+

 Bajo riesgo de sesgo

 Alto riesgo de sesgo

3.2.1. Selección

La selección de la muestra sólo fue especificada en 7 estudios (Mehta S 2010, Ross A 2012, Vescini F 2011, Longenecker C 2012, Giacomet V 2013, Kakalia S 2011 (50, 53, 54, 58, 60, 48)).

3.2.2. Detección

En 4 estudios no se especificó si los investigadores que realizaron las mediciones de los efectos a evaluar estaban ciegos de la exposición de los participantes del estudio (El-Maouche D 2013, Aziz M 2013, Choi 2011, Branch AD 2013 (46-49)).

3.2.3. Desempeño

En todos los estudios se aclara que los datos presentados se encuentran completos, tanto en los de corte transversal como en los de cohorte, excepto dos estudios que no especificaron si

presentaron o no pérdidas (Havers F 2014, Aziz M 2013, Legeai C 2013(46,52,55)).

3.2.4. Reporte

No se evidenciaron reportes selectivos de desenlaces. Se reportaron desenlaces tanto positivos como negativos.

3.2.5. Otras posibles fuentes de sesgo

Los estudios de Branch AD 2013(47), Terrier B 2011(59), Legeai C 2013(55), tienen como posible fuente de sesgo la no inclusión de pacientes sin deficiencia de vitamina D, lo cual impide realizar una adecuada evaluación del efecto de la deficiencia de la vitamina en los efectos no óseos evaluados. En el estudio de Choi 2011(48), los resultados de las mediciones de vitamina D se encuentran en unidades diferentes, además no se encuentra disponible una tabla que permita evaluar las características de la población expuesta y no expuesta. Los estudios de suplencia de vitamina D no alcanzaron las metas de suplencia en los pacientes tratados, no se realizó seguimiento suficiente para evaluar los desenlaces no óseos y la falta de cegamiento en la asignación de los tratamientos específicamente el estudio de Kakalia S 2011 (53) les resta validez y no permite analizar adecuadamente los resultados.

3.3. Efecto de la exposición

3.3.1. Arterioesclerosis.

Cuatro estudios evaluaron la presencia de arterioesclerosis en pacientes con bajos niveles de vitamina D, por medio de la medición del grosor de las arterias carótidas y presencia de estenosis en arterias coronarias.

El estudio de cohorte de Ross A 2011(57), encontró una asociación entre presentar mayor grosor de la carótida respecto a la media si se tiene niveles de vitamina D menores a 10 ng/ml, con un OR 10.62 (IC 95% 1.37-82.34. P=0.02).

El estudio de Choi A 2011(48), de corte transversal, encontró un mayor grosor de la carótida en los pacientes con niveles de vitamina D menores a 10 ng/ml que aquellos que presentaban niveles mayores a 30 ng/ml. P=0.021.

El estudio de Portilla J. 2014(59), de corte transversal, que también realizó medición del grosor de las carótidas, no encontró asociación con bajos niveles de vitamina D.

El estudio de Lai H 2012(54), de corte transversal, encontró una asociación entre estenosis significativa (mayor al 50%) de las arterias coronarias medidas por tomografía, en pacientes con niveles de vitamina D menores a 30 ng/ml, con un OR 2.28 (IC 95% 1.23-4.21).

El índice de heterogeneidad entre los estudios fue mayor al 90%.

3.3.2. Recuperación inmunológica.

Tres estudios de cohorte evaluaron la magnitud del cambio en el recuento de linfocitos CD4 en pacientes con terapia antirretroviral y bajos niveles de vitamina D.

En el estudio de Ross A 2011(57), se encontró que por cada cambio en la desviación estándar de niveles de vitamina D, se presentaba un cambio en el Δ CD4 de 0.23, $p=0.04$.

En el estudio de Aziz M 2013(46), se encontró un OR 0.21 (IC 95% 0.05-0.91) entre tener CD4>200 si se presenta niveles de vitamina D menores a 10 ng/ml.

En el estudio de Mehta S 2010(57) ni en el de Havers F 2014(52) se encontró asociación entre recuperación inmunológica los niveles de vitamina D.

El índice de heterogeneidad entre los estudios fue mayor al 90%.

3.3.3. Progresión a sida y mortalidad.

Dos estudios de cohorte evaluaron la progresión a sida y mortalidad en pacientes con bajos niveles de vitamina D.

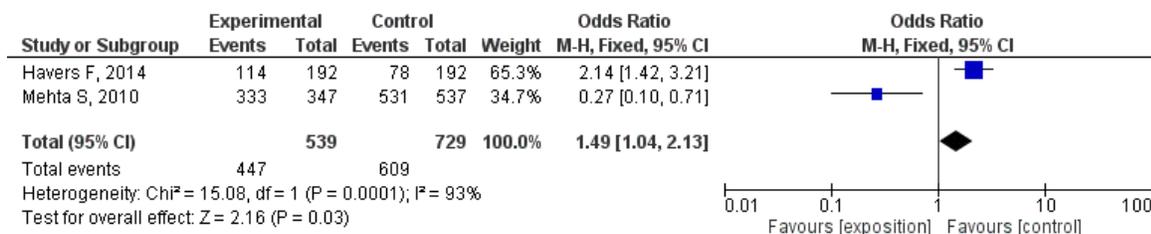
En el estudio de Mehta S 2010(57), se encontró un RR 1.25 (IC 95% 1.05-1.5, $p=0.01$) de progresión a sida en pacientes con niveles de vitamina D menores a 10 ng/ml.

No se encontró en este mismo estudio, una asociación entre mortalidad y bajos niveles de vitamina D.

En el estudio de Havers F 2014(52), se encontró un HR 2.13 (IC 95% 1.09-4.18) de progresión a sida o muerte.

El índice de heterogeneidad entre los estudios fue mayor al 90%.

Figura 3-3. Forest plot de comparación: pacientes con insuficiencia de vitamina D comparado con pacientes con niveles normales de vitamina D. Desenlace: progresión a sida.



3.3.4. Fracaso virológico.

En el estudio de Havers F 2014(52), se encontró un HR 2.42 (IC 95% 1.33-4.41) de presentar fracaso virológico en presencia de niveles de vitamina D menores a 30 ng/ml.

3.3.5. Anemia.

En el estudio de cohorte de Mehta S 2011(57), se encontró un HR 1.46 (IC 1.09-1.96, p=0.01) de presentar anemia grave definida como Hb menor a 8.5 g/dl en presencia de niveles de vitamina D menores a 10 ng/ml. En el mismo estudio, se encontró que la asociación era mayor entre insuficiencia de vitamina D y anemia microcítica HR 2.56 (IC 95% 1.72-3.79, p<0.01).

3.3.6. Vaginosis bacteriana.

En el estudio de corte transversal de French AL 2011(50), se encontró una asociación entre la presencia de niveles de vitamina D menores a 30 ng/ml y vaginosis bacteriana con un OR 3.12(IC 95% 1.16-8.38).

3.3.7. Inflamación.

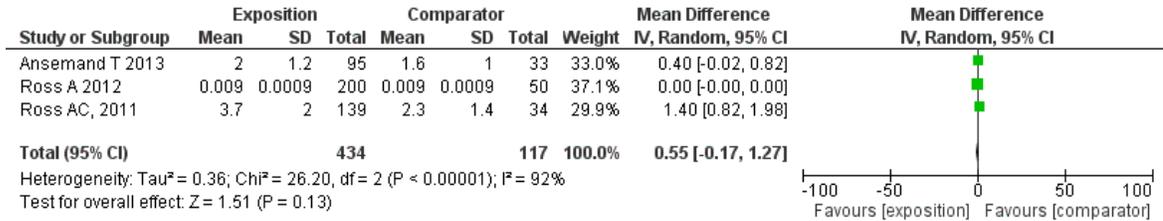
Tres estudios, dos estudios de cohorte (Ross A 2012 y Ross A 2011(58,57)), y uno de corte transversal (Ansemant T 2013(45)), evaluaron diferencias entre marcadores de inflamación entre pacientes con y sin bajos niveles de vitamina D.

En el estudio de Ansemant T 2013, se encontró un mayor nivel de IL6 en los pacientes con niveles de vitamina D menores a 10 ng/ml con un OR 1.13 (IC 95% 1.05-1.25, p=0.02).

En los estudios de Ross A, no se encontró asociación entre bajos niveles de vitamina D y mayores niveles de marcadores inflamatorios.

El índice de heterogeneidad entre los estudios fue mayor al 90%.

Figura 3-4. Forest plot de comparación: pacientes con insuficiencia de vitamina D comparado con pacientes con niveles normales de vitamina D. Desenlace: niveles de PCR.

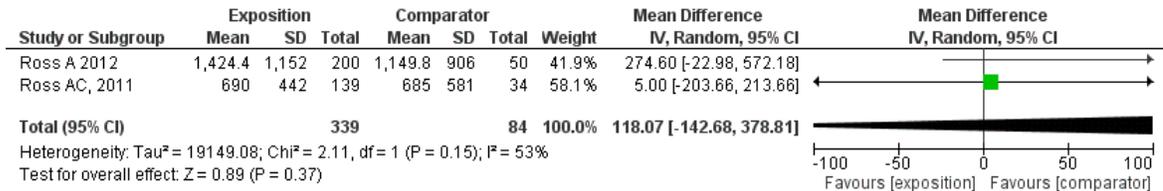


3.3.8. Resistencia a la insulina.

Dos estudios de corte transversal (Adeyemi OM 2013, Ross AC 2011(41,57)), no encontraron una asociación entre bajos niveles de vitamina D y marcadores de resistencia a la insulina.

El índice de heterogeneidad entre los estudios fue del 53%.

Figura 3-5. Forest plot de comparación: pacientes con insuficiencia de vitamina D comparado con pacientes con niveles normales de vitamina D. Desenlace: resistencia a la insulina.



4. Conclusiones y recomendaciones

4.1 Conclusiones

Presentar bajos niveles de vitamina D es una condición frecuente en la población con infección por VIH, independientemente de la ubicación geográfica o terapia antirretroviral.

En la presente revisión sistemática de la literatura, se encontró la descripción de varios efectos no óseos asociados a bajos niveles de vitamina D, principalmente cuando estos niveles eran inferiores a 10 ng/ml, es decir, en insuficiencia de vitamina D.

Los estudios realizados de suplencia de la vitamina D en población con VIH desafortunadamente contaron con sesgos en la selección de la población, seguimiento insuficiente, una dosificación baja de la hormona que impidió obtener niveles normales de la misma, por lo que no podemos concluir si la suplencia de la vitamina D modifica el desenlace de efectos no óseos en esta población.

De los efectos no óseos encontrados en la revisión, los más relevantes por la calidad de los estudios fueron los efectos de falla virológica, recuperación inmunológica, progresión a sida y anemia. Estos resultados fueron a partir de estudios de cohorte, donde se evaluó como exposición los bajos niveles de vitamina D. Los estudios transversales de evaluación de enfermedad carotídea y estenosis de arterias coronarias sugieren una asociación entre la arterioesclerosis y la insuficiencia de vitamina D, sin embargo el diseño del estudio no nos permite realizar una asociación causal.

La falta de descripción en la mayoría de los estudios del esquema de terapia antirretroviral no nos permitió realizar un análisis de subgrupos para evaluar cual esquema de terapia antirretroviral se asociaba más a bajos niveles de vitamina D.

La vitamina D tiene una acción hormonal reconocida a nivel de diferentes sistemas además del óseo, por lo que en población general es cada vez más fuerte la recomendación de mantener niveles normales de la misma, especialmente por los efectos antiinflamatorios, modulación de activación de linfocitos T, mejoría en la función endotelial y resistencia a la insulina.

En población con VIH no contamos con estudios de buena calidad que nos permita recomendar la toma sistemática de niveles de vitamina D y realizar corrección de los mismos en búsqueda de obtener beneficio en entidades asociadas a la infección, como por ejemplo disminuir la probabilidad de fracaso virológico, inmunológico o progresión a sida, sin embargo, debería considerarse evaluar los

niveles y realizar corrección de los mismos para obtener los beneficios no óseos no asociados exclusivamente a la infección por VIH como por ejemplo enfermedad cardiovascular o metabólica en caso de que para la población general se realice una recomendación fuerte sobre la suplencia y mantenimiento de niveles adecuados dada la mayor expectativa de vida de los pacientes con infección por VIH y la más frecuente presentación de enfermedades crónicas no asociadas a sida.

Los estudios incluidos en la revisión fueron a excepción de uno realizados en adultos, por lo que los resultados no son extrapolables a población pediátrica.

En ninguno de los estudios se describió el costo de la medición de la vitamina D por lo que no podemos calcular cual sería el costo de implementar esta intervención en un programa de atención de pacientes con VIH.

Fuente de financiación:

El trabajo fue financiado por la dirección de investigación de la Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá código Hermes 19005.

Presentación en congresos:

El trabajo fue presentado de forma oral en el IX encuentro de investigación en enfermedades infecciosas en la ciudad de Barranquilla el 15 de agosto de 2014.

Anexo: Evaluación de sesgos Schema v4

1. Estudios de Cohorte

- ¿Hay una descripción suficiente de los grupos y de la distribución de los factores pronósticos que puedan afectar el desenlace?
- ¿Los grupos fueron reclutados en un punto similar de la enfermedad?
- ¿Está claramente definida la exposición?
- ¿Los grupos fueron comparables en la evaluación de factores de confusión?
- ¿Hubo ajuste por los efectos de los factores de confusión?
- ¿Hubo una relación dosis-respuesta entre la intervención y el desenlace observado?
- ¿Hubo cegamiento a la exposición?
- ¿Hubo un seguimiento suficiente para que se presentara el desenlace?
- ¿Qué proporción de la cohorte completó el seguimiento?
- Si hubo pérdidas, cuántas fueron en el grupo expuesto y no expuesto.

2. Estudios casos y controles

- ¿Es la definición de caso explícita y adecuada?
- ¿Se validaron los casos como enfermos?
- ¿Los controles fueron seleccionados de una población representativa de la que fueron seleccionados los casos?
- ¿Son comparables los casos y los controles respecto a variables de confusión?
- ¿Se evaluaron las intervenciones y las exposiciones de la misma forma en los casos que en los controles?
- ¿Hubo una tasa de respuesta definida?
- ¿Hubo tasas de no respuesta y razones de las mismas en ambos grupos?
- ¿Es posible que haya efecto de sobrevaloración en los casos? ¿Es posible que los controles hayan sido seleccionados con base en factores relacionados con la exposición?
- ¿Hubo un análisis estadístico apropiado?

3. Serie de casos

- ¿La población estudiada es una muestra representativa de una población relevante?
- ¿Hay una descripción de criterios de inclusión?
- ¿Todos los individuos se encuentran en un punto similar de la historia natural de la enfermedad?
- ¿El seguimiento fue suficiente para evaluar los desenlaces?
- ¿Los desenlaces se evaluaron con criterios objetivos o se realizó cegamiento?
- Si se realizó análisis de subgrupos, hubo una descripción suficiente de los subgrupos así como de la distribución de los factores pronósticos?

Bibliografía

1. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* [Internet]. 1984 May 4 [cited 2013 Nov 11];224(4648):500–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6200936>
2. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* [Internet]. 1983 May 20 [cited 2013 Nov 11];220(4599):868–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6189183>
3. Reid SD, Fidler SJ, Cooke GS. Tracking the progress of HIV: the impact of point-of-care tests on antiretroviral therapy. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Nov 11];5:387–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3794838&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
4. Rep S. Informe UNGASS - 2012. 2012;
5. Van Sighem AI, Gras LAJ, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* [Internet]. 2010 Jun 19 [cited 2013 Nov 7];24(10):1527–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467289>
6. Deeks SG, Lewin SR, Havlir D V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* [Internet]. 2013 Nov 2 [cited 2013 Nov 7];382(9903):1525–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152939>

7. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, Dehovitz J, et al. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women ' s Interagency HIV Study. 2007;(April).
8. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Jan;32(1):130–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11118392>
9. Visnegarwala F, Chen L, Raghavan S, Tedaldi E. Prevalence of diabetes mellitus and dyslipidemia among antiretroviral naive patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV-1 compared to patients without co-infection. *J Infect* [Internet]. 2005 May [cited 2013 May 30];50(4):331–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845431>
10. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley L a, Palella FJ, Riddler S a, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 May 23;165(10):1179–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911733>
11. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* [Internet]. 2003 Nov 21 [cited 2013 Jun 16];17(17):2479–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14600519>
12. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens* [Internet]. 2003 Jul [cited 2013 May 30];21(7):1377–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12817187>
13. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr a, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. *HIV Med* [Internet]. 2005 Mar;6(2):114–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15807717>
14. Therapy CA. *new england journal*. 2003;1993–2003.
15. Verhave G, Siegert CEH. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Neth J Med* [Internet]. 2010 Mar;68(3):113–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308705>
16. Baz-Hecht M, Goldfine AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2010 Apr [cited 2013 Jul 7];17(2):113–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20150805>
17. Boucher BJ. Vitamin D insufficiency and diabetes risks. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2011 Jan;12(1):61–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20795936>

18. Bajaj S, Misra V, Bharghav A, Gupta SK, Sonkar KK, Ibandalin. Association of vitamin D levels, lipid profile and intima media thickness in HIV positive patients. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Jun 23];16(Suppl 2):S411–2. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3603094&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
19. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jul 19;357(3):266–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634462>
20. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* [Internet]. 2005 Oct;98(10):1024–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16295817>
21. Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C. 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. 2011;52.
22. Lin D, Rieder M. Interventions for the treatment of decreased bone mineral density associated with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 [cited 2013 Nov 12];(1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005645.pub2/pdf/standard>
23. Sudfeld CR, Giovannucci EL, Isanaka S, Aboud S, Mugusi FM, Wang M, et al. Vitamin D status and incidence of pulmonary tuberculosis, opportunistic infections, and wasting among HIV-infected Tanzanian adults initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2013 Oct 21];207(3):378–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23162137>
24. Childs K, Welz T, Samarawickrama A, Post F a. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. *AIDS* [Internet]. 2012 Jan 28 [cited 2013 Jun 23];26(3):253–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112601>
25. Cervero M, Agud J, Torres R, García-Lacalle C, Alcázar V, Jurdado J, et al. Higher vitamin D levels in HIV-infected out-patients on treatment with boosted protease inhibitor monotherapy. *HIV Med* [Internet]. 2013 Jun 5 [cited 2013 Jun 7];(April):22–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23738846>
26. Riek AE, Oh J, Bernal-Mizrachi C. Vitamin D regulates macrophage cholesterol metabolism in diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Jul [cited 2013 Oct 22];121(1-2):430–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338238>
27. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2013 May 17 [cited 2013 May 21];45–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23682710>

28. Maria T, Thomas S, Marc VG, Stéphane DW. Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV-infected patients. *Clin Nutr* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Apr 25 [cited 2013 May 29];4–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680190>
29. Moreno-Pérez O, Portilla J, Escoín C, Alfayate R, Reus S, Merino E, et al. Impact of vitamin D insufficiency on insulin homeostasis and beta cell function in nondiabetic male HIV-infected patients. *HIV Med* [Internet]. 2013 May 8 [cited 2013 Jun 23];25:1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23651392>
30. Rosales C, Shakhashiro A, Khan MF, Frontini M, Clark R a. Vitamin D deficiency and persistent proteinuria among HIV-infected and uninfected injection drug users. *AIDS* [Internet]. 2013 Mar 13 [cited 2013 Jun 23];27(5):849. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719355>
31. Aziz M, Livak B, Burke-Miller J, French AL, Glesby MJ, Sharma A, et al. Vitamin D insufficiency may impair CD4 recovery among Women’s Interagency HIV Study participants with advanced disease on HAART. *AIDS* [Internet]. 2013 Feb 20 [cited 2013 Jun 23];27(4):573–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095316>
32. Panayiotopoulos A, Bhat N, Bhangoo A. Bone and vitamin D metabolism in HIV. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2013 Jun [cited 2013 Oct 22];14(2):119–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657562>
33. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* [Internet]. 2006 Dec [cited 2013 May 21];147(12):5542–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946007>
34. Kongsbak M, Levring TB, Geisler C, von Essen MR. The Vitamin D Receptor and T Cell Function. *Front Immunol* [Internet]. 2013 [cited 2013 Jun 18];4(June):1–10. Available from: http://www.frontiersin.org/T_Cell_Biology/10.3389/fimmu.2013.00148/abstract
35. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U. Independent Association of Low Serum. 2013;168(12):1340–9.
36. Chagas CEA, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Oct 22];4(1):52–67. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3277101&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
37. Jódar-Gimeno E, Muñoz-Torres M. Vitamin D hormone system and diabetes mellitus: Lessons from selective activators of vitamin D receptor and diabetes mellitus. *Endocrinol y Nutr (English Ed)* [Internet]. 2013 Feb [cited 2013 Jul 17];60(2):87–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173509313000378>

38. Moreira TS, Hamadeh MJ. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Aug [cited 2013 May 26];5(4):e155–e165. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751499110000302>
39. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta a, Salomone E, Pontecorvi a, et al. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes?. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 May 27];61(4):337–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208163>
40. Mitri J, Dawson-hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic b cell function , insulin sensitivity , and glycemia in adults at high risk of diabetes : the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial 1 – 4. 2011;(4):486–94.
41. Higgins J GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011. p. Version 5.1.0.
42. Care M. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 9];36 Suppl 1(October 2012):S11–66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3537269&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
43. Rychetnik L. *A Schema for Evaluating Evidence on Public Health Interventions version 4* National Public Health Partnersio.
44. Adeyemi OM, Agniel D, French AL, Tien PC, Weber K, Glesby MJ, et al. Vitamin D deficiency in HIV-infected and HIV-uninfected women in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. Adeyemi, O.M., Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Stroger Hospital of Cook County, Chicago, IL 60612, United States; 2011;57:197–204. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51363292> <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e31821ae418>
45. Ansemant T, Mahy S, Piroth C, Ornetti P, Ewing S, Guiland J-CC, et al. Severe hypovitaminosis D correlates with increased inflammatory markers in HIV infected patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. Infectious Diseases Department, CHU, Dijon, 21079, France.; 2013;13:7. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=23295013>
46. Aziz M, Livak B, Burke-Miller J, French AL, Glesby MJ, Sharma A, et al. Vitamin D insufficiency may impair CD4 recovery among Women’s Interagency HIV Study participants with advanced disease on HAART. *AIDS* [Internet]. Aziz, M., Section of Infectious Diseases, Rush University Medical Center, Chicago, IL 60612, United States; 2013;27:573–8. Available from:

- <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52274006> <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835b9ba1>
47. Branch AD, Kang M, Hollabaugh K, Wyatt CM, Chung RT, Glesby MJ. In HIV/hepatitis C virus co-infected patients, higher 25-hydroxyvitamin D concentrations were not related to hepatitis C virus treatment responses but were associated with ritonavir use. *Am J Clin Nutr* [Internet]. Branch, A.D., Division of Liver Diseases, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY 10029, United States; 2013;98:423–9. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/content/98/2/423.full.pdf+html>
 48. Choi AI, Lo JC, Mulligan K, Schnell A, Kalapus SC, Li Y, et al. Association of vitamin D insufficiency with carotid intima-media thickness in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* [Internet]. Hsue, P. Y., Department of Medicine, San Francisco General Hospital, San Francisco, CA 94110, United States; 2011;52:941–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361562581> <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq239>
 49. El-Maouche D, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins Y, Torbenson MS, Moore RD, et al. Vitamin D deficiency and its relation to bone mineral density and liver fibrosis in HIV-HCV coinfection. *Antivir Ther* [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.; 2013;18:237–42. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=22910231>
 50. French AL, Adeyemi OM, Agniel DM, Evans CT, Yin MT, Anastos K, et al. The association of HIV status with bacterial vaginosis and vitamin D in the United States. *J Women's Heal* [Internet]. French, A.L., Division of Infectious Diseases, Stroger Hospital of Cook County, ORE Center, Chicago, IL 60612, United States; 2011;20:1497–503. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362724497> <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2010.2685>
 51. Giacomet V, Vigano A, Manfredini V, Cerini C, Bedogni G, Mora S, et al. Cholecalciferol supplementation in HIV-infected youth with vitamin D insufficiency: effects on vitamin D status and T-cell phenotype: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2013 [cited 2014 Sep 23];14(2):51–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611825>
 52. Havers F, Smeaton L, Gupte N, Detrick B, Bollinger RC, Hakim J, et al. 25-Hydroxyvitamin D insufficiency and deficiency is associated with HIV disease progression and virological failure post-antiretroviral therapy initiation in diverse multinational settings. *J Infect Dis* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2014 Sep 16];210(2):244–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799602>
 53. Kakalia S, Sochett EB, Stephens D, Assor E, Read SE, Bitnun A. Vitamin D supplementation and CD4 count in children infected with human immunodeficiency virus [Internet]. *The Journal of pediatrics*. 2011. p. 951–7. Available from:

- <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/723/CN-00806723/frame.html>
54. Lai H, Gerstenblith G, Fishman EK, Brinker J, Kickler T, Tong W, et al. Vitamin D deficiency is associated with silent coronary artery disease in cardiovascularly asymptomatic African Americans with HIV infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Sep 23];54(12):1747–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3404715&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Legeai C, Vigouroux C, Souberbielle J-CC, Bouchaud O, Boufassa F, Bastard J-PP, et al. Associations between 25-Hydroxyvitamin D and Immunologic, Metabolic, Inflammatory Markers in Treatment-Naive HIV-Infected Persons: The ANRS CO9 <<COPANA>> Cohort Study. *PLoS ONE* [Electronic Resour [Internet]. Viard, J.-P., Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Centre de diagnostic et de therapeutique, Hopital Hotel-Dieu, Paris, France; 2013;8:e74868. Available from: <http://www.plosone.org/article/fetchObjectAttachment.action?sessionid=5EAE62F6CA3000B741CDFFA626311FFB?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0074868&representation=PDF>
56. Longenecker CT, Hileman CO, Carman TL, Ross AC, Seydafkan S, Brown TT, et al. Vitamin D supplementation and endothelial function in vitamin D deficient HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled trial [Internet]. *Antiviral therapy*. 2012. p. 613–21. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/347/CN-00881347/frame.html>
57. 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* [Internet]. Mehta, S., Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, United States; 2010;5. Available from: <http://www.plosone.org/article/fetchObjectAttachment.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0008770&representation=PDF>
58. Mehta S, Mugusi FM, Spiegelman D, Villamor E, Finkelstein JL, Hertzmark E, et al. Vitamin D status and its association with morbidity including wasting and opportunistic illnesses in HIV-infected women in Tanzania [Internet]. *AIDS patient care and STDs*. 2011. p. 579–85. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/862/CN-00805862/frame.html>
59. Portilla J, Moreno-Pérez O, Serna-Candel C, Escoín C, Alfayate R, Reus S, et al. Vitamin D insufficiency and subclinical atherosclerosis in non-diabetic males living with HIV. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2014 Jan;17:18945. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4021989&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. Ross AC, Judd S, Kumari M, Hileman C, Storer N, Labbato D, et al. Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals.

- Antivir Ther [Internet]. Ross, A. C., Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, United States; 2011;16:555–63. Available from: <http://www.intmedpress.com/serveFile.cfm?sUID=ce33d537-90b1-4db3-913f-96103d2600b1>
61. Ross Eckard A, Judd SE, Ziegler TR, Camacho-Gonzalez AF, Fitzpatrick AM, Hadley GR, et al. Risk factors for vitamin D deficiency and relationship with cardiac biomarkers, inflammation and immune restoration in HIV-infected youth. *Antivir Ther* [Internet]. Ross Eckard, A., Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, United States; 2012;17:1069–78. Available from: <http://www.intmedpress.com/serveFile.cfm?sUID=b51cce72-d9cb-4f06-bc30-73982d29db61>
 62. Terrier B, Carrat F, Geri G, Pol S, Piroth L, Halfon P, et al. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis [Internet]. *Journal of hepatology*. 2011. p. 756–61. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/563/CN-00812563/frame.html>
 63. Vescini F, Cozzi-Lepri A, Borderi M, Re MC, Maggiolo F, De Luca A, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and factors associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-infected patients enrolled in a large Italian cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr AIDS* [Internet]. Mineral Metabolism Unit-Gorizia Civil Hospital, Gorizia, Italy.; 2011;58:163–72. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=21826011>
 64. Falcão M da CB de A, Zírpoli JC, Albuquerque VM de, Markman Filho B, Araújo NAM de, Falcão CA, et al. Associação dos biomarcadores com aterosclerose e risco para doença coronariana em portadores de HIV Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 99:971–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&
 65. Achhra AC, Amin J, Law MG, Grulich AE, Yeung J, Kelleher A, et al. Changes in metabolic, inflammatory and coagulation biomarkers after HIV sero-conversion-the Health In Men (HIM) Biomarker sub-study. *Antivir Ther* [Internet]. Achhra, A.C., Kirby Institute for Infection and Immunity in Society, University of New South Wales, Sydney, Australia; 2012;17:A5. Available from: <http://www.intmedpress.com/serveFile.cfm?sUID=bcbbe699-3d51-4a85-9ff3-5d06eec411c1>
 66. Conesa-Botella A, Florence E, Lynen L, Colebunders R, Menten J, Moreno-Reyes R. Decrease of vitamin D concentration in patients with HIV infection on a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *AIDS Res Ther* [Internet]. Conesa-Botella, A., Department of Clinical Sciences, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; 2010;7. Available from: <http://www.aidsrestherapy.com/content/7/1/40>

67. Bang U, Kolte L, Hitz M, Dam Nielsen S, Schierbeck LL, Andersen O, et al. Correlation of increases in 1,25-dihydroxyvitamin D during vitamin D therapy with activation of CD4+ T lymphocytes in HIV-1-infected males. *HIV Clin Trials* [Internet]. Department of Endocrinology, Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark. ulrichbangbang@gmail.com; 2012;13:162–70. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=22592096>
68. Bang UC, Shakar SA, Hitz MF, Jespersen MS, Andersen O, Nielsen SD, et al. Deficiency of 25-hydroxyvitamin D in male HIV-positive patients: A descriptive cross-sectional study. *Scand J Infect Dis* [Internet]. Bang, U. C., Department of Endocrinology, Hvidovre Hospital, Hvidovre DK-2650, Denmark; 2010;42:306–10. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L358460992> <http://dx.doi.org/10.3109/00365540903463981>
69. Castro-Sansores CJ, Santos-Rivero A, Lara-Perera D, González-Martínez P, Alonso-Salomón G, Góngora-Biachi RA. Hyperlipidemia and glucose intolerance in patients with HIV infection receiving antiretroviral therapy. *Salud Publica Mex* [Internet]. 48:193–9. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&
70. Friis H, Range N, Pedersen ML, Molgaard C, Changalucha J, Krarup H, et al. Hypovitaminosis D is common among pulmonary tuberculosis patients in Tanzania but is not explained by the acute phase response. *J Nutr* [Internet]. Friis, H., Department of Human Nutrition, Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen, 1958 Frederiksberg, Denmark; 2008;138:2474–80. Available from: <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/138/12/2474>
71. Finkelstein JL, Mehta S, Duggan C, Manji KP, Mugusi FM, Aboud S, et al. Maternal vitamin D status and child morbidity, anemia, and growth in human immunodeficiency virus-exposed children in Tanzania. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. Finkelstein, J.L., Division of Nutritional Sciences, Cornell University, 218 Savage Hall, Ithaca, NY 14853, United States; 2012;31:171–5. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364415675> <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318245636b>
72. Friis H, Range N, Changalucha J, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen D, et al. Vitamin D status among pulmonary TB patients and non-TB controls: A cross-sectional study from Mwanza, Tanzania. *PLoS One* [Internet]. Department of Nutrition, Sports and Exercise, University of Copenhagen, Frederiksberg, Denmark; 2013;8. Available from: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0081142&representation=PDF>
73. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, Spiegelman D, Manji KP, Giovannucci EL, et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal Vitamin D status in tanzania. *J Infect Dis* [Internet]. Mehta, S., Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, MA 02115; 2009;200:1022–30. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355315703> <http://dx.doi.org/10.1086/605699>

74. Sudfeld C, Wang M, Aboud S, Giovannucci E, Mugusi F FW. Vitamin D and HIV disease progression among adults initiating antiretroviral therapy in Tanzania. 19th International AIDS Conference. 2012. p. Abstract no. THPE048.
75. OM A. Insulin resistance in HIV-infected women is not impacted by vitamin D status Association with HIV Disease Progression, Anemia, and Mortality. 6th IAS Conference on HIV. 2011. p. Abstract no. TUPE256.
76. R, Hoffman, Lake J, Tseng C-H, Kelesidis T, Yang O CJ. Lower 25-hydroxy vitamin D levels are associated with elevated TNF- α and CD8+ T cell activation in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. 7th IAS Conference on HIV. 2013. p. Abstract no. PUB002.
77. HF H. Plasma vitamin D3 concentration not associated with subclinical vascular disease in Canadian HIV-positive adults. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. 2012. p. Abstract no. TUPE141.
78. Nunnari G. Low vitamin D in a cohort of HIV-positive patients in eastern Sicily: risk factors for hypovitaminosis D and association with markers of immune activation. 19th International AIDS Conference. 2012. p. Abstract no. MOPE083.