

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 20, Nº 2 - Mayo/Agosto 2024

Indizada en SCImago, EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)

ISSN 1669-8975 (Print);

ISSN 1669-8983 (Online)

Revista Cuatrimestral

Rosario, Santa Fe, Argentina

<https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010>

[/index.php/osteologia/index](https://index.php/osteologia/index)

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral



*Profesor Dr. Fernando Saraví
Jefe de Servicio de Densitometría Ósea,
Fundación Escuela Medicina Nuclear. Mendoza Argentina
Editor de Actualizaciones en Osteología*

VOL. 20, Nº 2

Mayo / Agosto 2024

ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)

<https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index>

Rosario, Santa Fe, Argentina

Indizada en SCImago, EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 20, Nº 2

Mayo / Agosto 2024

ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)

<https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index>

Rosario, Santa Fe, Argentina

Aparición: cuatrimestral

Editores responsables:

Virginia Massheimer: Cátedra Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, Bahía Blanca (B8000ICN), Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Fernando Saraví†: Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Servicio de Densitometría, Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica, Universidad Nacional de Cuyo, San Carlos de Bariloche, Río Negro. Argentina.

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

DOMICILIO LEGAL: 9 de julio 1324, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina

www.aaomm.org.ar / info@aaomm.org.ar

Perfil de la revista

Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Actualizaciones en Osteología acepta para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío demanuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

Los artículos publicados en Actualizaciones en Osteología son indizados en EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), base de datos corporativa del Sistema BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) y SIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto (Open Access). Todo el contenido es de acceso libre y gratuito. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, siempre que no se pretenda su utilización para uso comercial. Para el correcto ejercicio de este derecho por parte de los usuarios, es condición necesaria que los derechos de propiedad intelectual sean reconocidos. Para ello, cualquier reproducción de los contenidos de cualquier artículo de la revista debe ser debidamente referenciada, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Por otra parte, para la reproducción escrita del material de la revista se deberá solicitar la autorización pertinente. El contenido y las opiniones expresadas en los trabajos publicados en la revista son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

Scope

Actualizaciones en Osteología is the official scientific journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM). Actualizaciones en Osteología publishes manuscripts written in Spanish or English describing clinical and experimental aspects within osteology and mineral metabolism. The articles should be original, meet the uniform requirements for manuscript submission and be comprised in one of the sections of the journal (Original Articles, Review Articles, Short Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor). Articles are peer-reviewed by national and international experts in the field.

The articles published in Actualizaciones en Osteología are indexed in EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Regional Information System for Scientific Journals Online of Latin America, the Caribbean, Spain and Portugal), LILACS (Latin American Literature in Health Sciences), BIREME (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) and SIC data Bases (Iberoamerican Society Scientific Information).

Actualizaciones en Osteología is an Open Access journal. All its content is available free of charge. Users can read, download, copy, distribute, print, search or link the complete article texts from this journal without requiring permission from the editor or author, as long as it is not for commercial use. Users should recognize the intellectual property rights. For this, any reproduction of the contents of any article published in the journal should be properly referenced, indicating the authors and bibliographic source.

On the other hand, authorization should be requested for written reproduction of the journal material. The content and opinions expressed in the manuscripts published by the journal are the sole responsibility of the author(s).

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

EDITORES RESPONSABLES

Virginia Massheimer

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR, CONICET-UNS). Universidad Nacional del Sur. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Bahía Blanca. Argentina.

Fernando Saraví†

Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Servicio de Densitometría, Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica, Universidad Nacional de Cuyo, San Carlos de Bariloche, Río Negro. Argentina.

EDITORAS ASOCIADAS

Silvina Mastaglia

Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEN). CONICET-UBA, Buenos Aires. Argentina.

Gabriela Picotto

Bioquímica y Biología Molecular, INICSA (CONICET-UNC), Córdoba. Argentina.

Lilian I. Plotkin

Department of Anatomy & Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis. USA.

María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

EDITOR ASOCIADO SENIOR

Julio Ariel Sánchez

Director Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina. Ex-director Actualizaciones en Osteología 2005-2012.

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Patricia Mandalunis

Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología, UBA. Buenos Aires. Argentina.

COORDINACIÓN EDITORIAL

Mariana Rapoport

asistente-editorial@osteologia.org.ar

CORRECCIÓN DE TEXTOS

Prof. María Isabel Siracusa

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires. Argentina.

Ricardo A. Battaglini

Department of Orthopedics. Miller School of Medicine, University of Miami.

Teresita Bellido

Dept. of Anatomy & Cell Biology. Division of Endocrinology, Dept. of Internal Medicine Indiana University School of Medicine. Indianapolis. USA.

Lucas R. M. Brun

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Rosario. Argentina.

David Burr

Professor of Anatomy and Cell Biology. Indiana University School of Medicine. USA.

Marilia Buzalaf

Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru-SP. Brazil.

Jorge B. Cannata Andía

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. España.

Haraldo Claus Hermberg

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Gustavo Duque

Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine & Director, Musculoskeletal Ageing Research Program. Sydney Medical School Nepean, University of Sydney. Australia.

Adriana Dusso

Laboratorio de Nefrología Experimental. IRB Lleida (Instituto de Investigaciones Biomédicas de Lleida). Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España.

Pedro Esbrit

Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) - Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

Sara Feldman

Directora Lab Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes. Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (CONICET-CIUNR), Rosario, Argentina.



Ana María Galich

Sección Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Diana González

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

María Luisa Gonzalez Casaus

Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral. Hospital Central de Defensa de Madrid. España.

Arancha R. Gortázar

Instituto de Medicina Molecular Aplicada. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

Nuria Guañabens

Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

Suzanne Jan de Beur

Johns Hopkins University School of Medicine. Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. Johns Hopkins Bayview Medical Center. USA.

Patricia Jaurez Camacho

Unidad Biomédica. Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California. México.

Carlos Mautalen

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

Michael McClung

Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

José Luis Millán

Sanford-Burnham Medical Research Institute. La Jolla, CA, USA.

Armando Negri

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

Beatriz Oliveri

MAUTALEN, Salud e Investigación. Laboratorio Osteopo-

rosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

Luisa Carmen Plantalech

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Hans L Porias Cuéllar

Nuevo Sanatorio Durango. México.

Alfredo Rigalli

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Rosario, Argentina.

Emilio Roldán

Departamento de Investigaciones Musculo esqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU). Dirección Científica, Gador SA. Buenos Aires, Argentina.

Ana Russo de Boland

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Helena Salerni

División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

Nori Tolosa de Talamoni

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

José R. Zanchetta

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina.

Susana Zeni

Investigadora principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 20, Nº 2, Mayo / Agosto 2024

ÍNDICE

EDITORIAL / Editorial

Doctor Fernando Saraví

Dr. Fernando Saraví

Virginia Massheimer, Josefina Pozzo, Gabriela Picotto, Silvina Mastaglia 65

IN MEMORIAM / In Memoriam

**El Doctor Fernando Saraví: nuestro jefe de servicio,
profesor, mentor y amigo**

Dr. Fernando Saraví: our chief of service, teacher, mentor and friend

Muriel Henríquez, Patricia Ortiz 66

ARTÍCULO ORIGINAL / Original

**Prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes hospitalizados
por COVID-19**

Prevalence of vitamin D deficiency in hospitalized Covid-19 patients

**Milena Komornicki, Mirena Buttazzoni, Luisa C.Plantalech, Betiana M. Perez,
Andrea Kozak, Graciela B. Jiménez, María Diehl** 68

**Do position, time of day, and verbal encouragement influence
handgrip strength measurement?**

*¿Influyen la posición, la hora del día y el estímulo verbal en la medición de la
fuerza de prensión de la mano?*

**Rubén Abdala, María L. Brance, Adriana Frigeri, María F. Tomat, Nadia Schwartz,
Julieta Santagada, María B. Zanchetta, Lucas R Brun** 83

ACTUALIZACIONES / Review

Abordaje de hipocalcemia anterior y posterior a tiroidectomía

Approaches to treat hypocalcemia pre and post thyroidectomy

**Karla J. Garay García, Jéssica C. Robles Pérez, Cristian A. Palacios Cortes,
Jessica E. Pinzón** 90



REPORTE DE CASOS / Case Report

Dengue y osteonecrosis múltiple de maxilar y mandíbula. Caso clínico

*Dengue and Multiple Osteonecrosis of the Maxilla and Mandible.
A case report*

Fabio Sansone, Walther D. Zavala

99

Litiasis renal e hipercalcemia no dependiente de hormona paratiroidea, asociado a alteraciones del metabolismo de la vitamina D: a propósito de un caso clínico

*Renal lithiasis and non-parathyroid hormone-dependent hypercalcemia
associated with alterations in vitamin D metabolism: a clinical case report*

Luisa Plantalech, María M. Capotondo, Lidia Ghezzi, Carlos Scherck

107

EDITORIAL / Editorial

DOCTOR FERNANDO SARAVÍ

Virginia Massheimer*, Josefina Pozzo, Gabriela Picotto, Silvina Mastaglia

Editoras de Actualizaciones en Osteología, Argentina

El pasado 15 de febrero partió nuestro colega y amigo, el Dr. Fernando Daniel Saraví, Editor Responsable de *Actualizaciones en Osteología*, con quien tuvimos el privilegio de compartir la dirección de nuestra revista científica.

Fernando Daniel Saraví era docente de Física Biológica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo, e integrante del plantel profesional de la Escuela de Medicina Nuclear, en la que alcanzó el cargo de Jefe del Servicio de Densitometría Ósea, así como también miembro de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Como socio titular de AAOMM, era un participante activo de nuestras Reuniones Científicas Anuales, y cuando decimos "activo" es porque siempre había un comentario, una contribución muy respetuosa de su parte a la conferencia, simposio o comunicación libre que se estuviera presentando. Y si Fernando no decía nada era porque en ese momento no se encontraba en la sala. El reconocimiento a su persona y trayectoria va mucho más allá de la AAOMM, evidenciado por las múltiples condolencias y muestras de afecto recibidas de otras sociedades científicas.

Un excelente profesional, muy comprometido con su tarea, con un gran espíritu crítico,

pero, por sobre todas las cosas, un maravilloso ser humano, cálido, respetuoso, siempre con una palabra de aliento para quien lo necesitara. Fernando tenía un conocimiento inmenso no solo en lo académico y científico, sino sobre historia, religión. Era un placer compartir con él un café, un almuerzo o cena y charlar amablemente sobre La Vida.

En nuestra tarea específica de conducir *Actualizaciones en Osteología*, en virtud de su amplia experiencia académica en la Fisiología humana, puso en evidencia una visión gran angular, pero a la vez muy precisa, sobre la Osteología. Sus convicciones eran claras y equilibradas, siempre estaba dispuesto a consensuar en un marco de respeto y caballerosidad impecable. Cuando hacíamos votaciones internas para elegir la tapa del próximo número, decía "estoy en franca minoría, rodeado de cuatro mujeres" que, en general, votábamos diferente de él. No obstante, muchas veces, muy persuasivamente, nos convencía y optábamos por su elección.

Sin duda lo vamos a extrañar profundamente, pero su legado quedará presente en cada una de nosotras.

Hasta siempre, Fernando

Recibido: marzo 2025

Aceptado: marzo 2025

*E-mail: massheim@uns.edu.ar



IN MEMORIAM / In Memoriam

EL DOCTOR FERNANDO SARAVÍ: NUESTRO JEFE DE SERVICIO, PROFESOR, MENTOR Y AMIGO

Muriel Henríquez¹, Patricia Ortiz^{2*}

Servicio de Densitometría, FUESMEN. Argentina

A través de estas líneas queremos compartir cómo era trabajar a diario con una gran persona, digna de ser recordada. Aquellos que tuvimos el placer de trabajar con él pudimos conocer su profundo amor por la ciencia, la religión y su dedicación incansable para realizar sus tareas en pos del beneficio del prójimo. Para nosotras es muy importante que puedan conocer lo hermoso que era trabajar con un jefe que amaba a su grupo de trabajo y que dejó una huella imborrable en el campo de la ciencia.

El día comenzaba en el Servicio con una frase: "Llegó el Doctor". Y así nos dirigíamos a él, porque hablar con él era como consultar una vasta enciclopedia de conocimientos que era imposible desaprovechar. Llegaba con su sombrero y su perfume, siempre con buenas maneras y modales; pocas palabras, pero justas, adecuadas y oportunas, "las cuales necesitábamos mucho en ese momento". La frase casi siempre era la misma: "Hola, doctor, ¿puede ver este estudio?" "Sí, claro", decía, y te miraba asintiendo si la pregunta era prudente. Sin problemas, él resolvía todas nuestras inquietudes con un caudal de conocimiento inagotable.

Nosotras, con mucho respeto y amor, nos

dirigíamos a él, con la certeza de encontrar la respuesta justa. Se sentaba en su escritorio y escuchaba cómo atendíamos a los pacientes, mientras informaba con dedicación cada estudio que se realizaba en su Servicio, porque sí, este era su Servicio y su lema era siempre hacer lo mejor para el paciente. Después leía y nos aconsejaba; cuando aparecía una pregunta retórica, nos miraba y decía: "Como ya les dije previamente, esto se define así o de tal manera". Nosotras sabíamos que él recordaba todo, absolutamente todo, a la perfección.

Lo más importante para destacar es su enorme don de gentes; es que juntos formamos una familia. Fuimos un gran equipo de trabajo y todos (incluyéndose) éramos responsables del estudio que realizábamos. Su única petición era trabajar con mucho profesionalismo, y ¡cómo no hacerlo!, si teníamos que estar a su altura. Nos decía: "Quiero que seamos como una familia", y eso éramos. Nosotras, orgullosas, llevábamos el estandarte de tener la oportunidad de trabajar con un jefe con tanta dedicación.

Por último, no podemos dejar de mencionar el vasto legado de trabajos científicos, libros, tesis y doctorados que nos dejó como

*E-mail: ortizpaff@gmail.com

muestra de su sabiduría. Estos son una prueba tangible de sus inagotables conocimientos y de su inmensa generosidad, que compartía con todos. Para nosotras, es y será un ser irremplazable; nos queda el grato recuerdo de haberlo acompañado en parte de su camino.

Esta familia, la cual seguirá siendo guiada

por su presencia, lo despide con un “hasta luego, nos volveremos a encontrar, querido Doctor” (Dra. Muriel Henríquez, Dr. Andrés Hualpa Lic. Patricia Ortiz, Lic. Ivana Salvatierra, Lic. Vanesa Pizarro, Tec. Cristal Vercesi y Lic. Magali Sánchez, de. Servicio de Densitometría, FUESMEN, Argentina).



Arriba de izquierda a derecha: Lic. Ivana Salvatierra, Dr. Gustavo Martínez, Tec. Cristal Vercesi y Lic. Vanesa Pizarro.

Abajo de izquierda a derecha: Dra. Muriel Henríquez, Lic. Patricia Ortiz, Dr. Fernando Saraví y, por último, Viviana García de Saraví su esposa.



ARTÍCULO ORIGINAL / Original

PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Milena Komornicki¹, Mirena Buttazzoni¹, Luisa C. Plantalech¹, Betiana M. Perez¹, Andrea Kozak², Graciela B. Jiménez³, María Diehl¹

¹ Sección Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

² Laboratorio de Endocrinología Hormonal y Genética. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

³ Laboratorio Central. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Resumen

Introducción: la pandemia por SARS-CoV-2 impulsó la investigación de predictores de la enfermedad y propuestas terapéuticas. Numerosos estudios describieron el efecto protector de la vitamina D (VD) en infecciones respiratorias. Sin embargo, existen controversias sobre su beneficio en la progresión del COVID-19.

Objetivos: evaluar la prevalencia de la deficiencia de VD (DVD) en pacientes hospitalizados por COVID-19 y su asociación con la gravedad de la enfermedad.

Métodos: estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron 250 pacientes (≥ 50 años) internados por COVID-19 entre el 01/09/2020 y el 31/06/2021. Se analizaron los niveles de 25(OH)D, comorbilidades, marcadores inflamatorios, requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica, ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y mortalidad. La DVD se

definió como < 20 ng/mL. La asociación entre VD y mortalidad se evaluó con un modelo de regresión logística.

Resultados: la edad media fue de $73,4 \pm 11$ años, 49,2% eran hombres. La mediana de 25(OH)D fue de 20,2 ng/mL. La DVD fue del 49,2% y la hipovitaminosis D (< 30 ng/mL) del 77,2%. El índice de Charlson fue más alto en pacientes con DVD ($p=0,02$). Los niveles de VD no se correlacionaron con la saturación de oxígeno, marcadores inflamatorios, ventilación mecánica, ingreso en UCI y muerte. En el análisis de mortalidad, el nivel de VD no resultó un factor pronóstico.

Conclusión: la prevalencia de DVD fue del 49,2%. No encontramos asociación entre los niveles de VD y la gravedad del COVID-19, acorde con varios estudios existentes.

Palabras clave: COVID-19, deficiencia de vitamina D, gravedad, mortalidad.

*E-mail: milenakomornicki@gmail.com

PREVALENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS

Abstract:

Introduction: The emergence of the SARS-CoV-2 pandemic presented numerous challenges, including identifying disease predictors and developing effective therapeutic options. Numerous studies have reported the potential protective effect of vitamin D (VD) against respiratory infections. However, the literature remains inconclusive regarding the benefits of VD on COVID-19 progression.

Objectives: This study aimed to assess the prevalence of VD deficiency (VDD) and its association with COVID-19 severity in hospitalized patients.

Methods: prospective cohort study. We enrolled 250 adults (≥ 50 years) of both sexes with COVID-19 admitted between 2020-09-01 and 2021-06-31. VD levels, comorbidities, inflammatory markers, oxygen or mechanical

ventilation needs, ICU admission, and mortality were analyzed. VDD was defined as <20 ng/mL. The association between VD value and death was evaluated with a logistic regression model.

Results: Mean age was 73.4 ± 11 years, and 49% males. Median VD level was 20.2 ng/mL. The prevalence of VDD was 49.2% (n 123; CI95 43-55.4%). Hypovitaminosis D (<30 ng/mL) was observed in 77.2%. Patients with VDD had a higher Charlson index ($p=0.02$). VD levels did not correlate with oxygen saturation, inflammatory markers, or severity events (mechanical ventilation, ICU admission and death). In a mortality analysis, VD level was not a prognostic factor (OR 0.98 CI 0.95-1; p 0.1).

Conclusion: The prevalence of VDD in our cohort was 49.2%. We found no association between VD levels and COVID-19 severity, similar to several published studies.

Key words: COVID, vitamin D deficiency, severity outcomes, mortality.

Introducción

La pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 implicó múltiples desafíos para la humanidad, entre ellos, encontrar factores predictores de la enfermedad y propuestas terapéuticas.

En las primeras etapas de la enfermedad, el sistema inmune es responsable de eliminar el virus y, por lo tanto, las estrategias para mejorar la respuesta inmune son importantes. Cuando la enfermedad progresa, se produce inflamación pulmonar y fibrosis debido a la liberación de citocinas proinflamatorias, a saber, interleucina (IL) -1B e IL-18 por macrófagos activados y células T auxiliares tipo 1(Th1).¹

La vitamina D, conocida por su papel en la homeostasis del calcio, ejerce también importantes funciones inmunomoduladoras. Su receptor intracelular y la enzima 1-alfa hidroxilasa (CYP27B1) se expresan en diversos tejidos,

incluyendo el sistema inmune, lo que sugiere un papel autocrino y paracrino en la regulación de la respuesta inmune.²

El efecto inmunomodulador está dado fundamentalmente por la inhibición de las citoquinas proinflamatorias Th1 y la inducción de las citoquinas antiinflamatorias Th2 y de las células T regulatorias, lo que podría contribuir a limitar el daño tisular asociado a procesos inflamatorios exacerbados. Asimismo, la inducción de péptidos antimicrobianos como las catelicidinas y defensinas podrían disminuir la replicación viral. La vitamina D favorece además el mantenimiento de las uniones intercelulares, cuya integridad se ve afectada por el virus.³

En el pasado, los coronavirus y los virus de la influenza (gripe) han exhibido una estacionalidad muy alta, con brotes que ocurren preferentemente durante el invierno,⁴ período en el



cual también se evidencian en mayor proporción los niveles deficientes de vitamina D en la población.

Numerosos trabajos describen el efecto protector de la vitamina D en las infecciones respiratorias. Varios estudios observacionales han demostrado una asociación independiente entre concentraciones séricas bajas de 25(OH) colecalciferol y la susceptibilidad a infecciones respiratorias agudas (IRA).^{4,5} En una revisión sistemática y metanálisis de 25 ensayos clínicos, Martineau y cols. concluyeron que la suplementación con vitamina D protege contra la IRA.⁶ Algunos estudios *in vitro* demostraron que la vitamina D disminuye la respuesta inflamatoria en el epitelio de las vías respiratorias durante la infección por virus sincitial respiratorio.⁷ Asimismo, la suplementación con vitamina D evidenció reducción en los días de hospitalización en pacientes ventilados en UCI.⁸

En nuestro medio, la deficiencia de vitamina D es una condición frecuente. Diversos estudios poblacionales reportaron una prevalencia que ronda el 60% en adultos al final del invierno.⁹

La literatura es controvertida sobre el uso beneficioso de vitamina D (VD) en la evolución del COVID-19. Existe bibliografía que postula una asociación inversa entre niveles deficientes de vitamina D y severidad de la enfermedad en pacientes infectados, mientras que aquellos pacientes con niveles más elevados presentaban una mayor probabilidad de curar con síntomas leves.¹⁰⁻¹⁴

Los objetivos de este estudio son evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con edad igual o mayor a 50 años internados por COVID-19, y el nivel de vitamina D como factor pronóstico en la evolución de estos pacientes.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la sede central del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) en el período comprendido entre el 1 de septiembre de 2020 y el 31 de junio de 2021.

Se incluyeron pacientes con edad ≥ 50 años con diagnóstico de COVID-19 realizado a través del test de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en material de hisopado nasofaríngeo. Se excluyeron pacientes con hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario o dependiente de vitamina D. Se midió el nivel de 25-hidroxi-colecalciferol (25(OH)D) a todos los participantes, mediante un ensayo de quimioluminiscencia de Abbott. Según el valor de (25(OH)D) se categorizaron en insuficiencia (< 30 ng/mL), deficiencia (< 20 ng/mL) y deficiencia grave (< 10 ng/mL).¹⁵

Los datos se obtuvieron a través de la historia clínica digital. Las características demográficas incluidas fueron edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). Se contempló la presencia de comorbilidades asociadas a peor pronóstico de COVID-19. Además, se evaluó si presentaban suplementación con vitamina D o no antes de la internación.

Las variables utilizadas para evaluar la severidad del COVID-19 fueron mortalidad intrahospitalaria, estadía hospitalaria global, ingreso y duración en unidad de cuidados intensivos (UCI), requerimiento y duración de asistencia respiratoria mecánica (ARM) u oxígeno (O_2) suplementario, saturación de O_2 y/o deterioro del sensorio al ingreso hospitalario, así como el desarrollo de neumonía, insuficiencia renal aguda, tromboembolismo pulmonar y síndrome coronario agudo. Los parámetros bioquímicos incluidos (se consideró el primer valor en la internación) fueron calcemia corregida por albúmina (mg/dL), creatinina sérica (mg/dL), proteína C reactiva (mg/L), dímero D (ng/mL), recuento de leucocitos y linfocitos.

Además se clasificaron los pacientes por la escala de severidad propuesta por los *Central Disease Centers* (CDC) de los Estados Unidos¹⁶ en leve (sin neumonía o neumonía leve), severa (presencia de disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado < 300 , y/o infiltrados pulmonares $> 50\%$ dentro de

las 24 a 48 horas) y crítica (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción o insuficiencia orgánica múltiple).

Si existe un aumento real del evento muerte intrahospitalaria con *odds ratio* de 5,29 en el grupo de pacientes con $(25(\text{OH})\text{D}) < 20 \text{ ng/mL}$,¹⁷ se requeriría una muestra de 50 pacientes (25 en cada rama) para tener un 80% de certeza del efecto. Este cálculo fue realizado con la herramienta Stata 13®. Dada la disponibilidad de 250 reactivos para medición de $(25(\text{OH})\text{D})$, la muestra se extendió a dicho número, para evaluar el impacto de los valores de vitamina D en la ocurrencia de otros eventos.

Análisis de datos

Se describieron las variables categóricas como porcentaje y frecuencia absoluta, las continuas con media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC) acorde con la distribución. Se reportó la prevalencia de hipovitaminosis D con su porcentaje e intervalo de confianza (IC) 95%.

Se evaluó la asociación entre el valor de 25OHD y muerte con un modelo de regresión logística, se presentaron con *odds ratio* (OR) crudos y ajustados con su IC 95%.

Se consideró estadísticamente significativo un *p* valor $\leq 0,05$. Se utilizó el *software* Stata® versión 13.

El estudio se realizó de acuerdo con la normativa legal vigente: Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26529/09 (Ley de Derechos del Paciente en su relación con los profesionales e Instituciones de la Salud). Se consideró la normativa internacional vigente: la Declaración de Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del HIBA.

Se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes.

El director del hospital y el jefe de servicio estaban informados del protocolo.

Resultados

Se incluyeron 250 pacientes en el período incluido entre septiembre de 2020 y junio de 2021. La edad media de la población fue de 73,4 años (DE 11), y el 63,6% era mayor de 70 años. La proporción de hombres y mujeres fue similar. La mediana de vitamina D del total de la población fue de 20,2 ng/mL (RIC 13-28). El 31% de los participantes recibía suplemento de colecalciferol; estos presentaron niveles más elevados de $(25(\text{OH})\text{D})$ (mediana 33,3 ng/mL; RIC 24,6-44,1) en comparación con aquellos no suplementados (mediana 15,9 ng/mL; RIC 10,5-22,2; $p < 0,001$).

La mayoría de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad, entre ellas las más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la obesidad. En lo que respecta a hábitos tóxicos, un porcentaje muy bajo de la población era tabaquista activo y enolista, mientras que una cuarta parte era exbaquista.

Con respecto a los parámetros enunciados anteriormente no hubo diferencias significativas en pacientes con y sin deficiencia de vitamina D.

Los pacientes con deficiencia de vitamina D presentaron en mayor proporción índice de Charlson ≥ 4 ($p 0,02$) (Tabla 1).

Los datos bioquímicos al ingreso hospitalario se detallan en la Tabla 2. Casi la totalidad de los pacientes tenían niveles elevados de PCR. No hubo asociación entre los niveles de vitamina D y los parámetros de inflamación (Tabla 2).

La prevalencia de deficiencia de vitamina D fue de 49,2% ($n 123$; IC 0,75-2,53). Considerando como punto de corte para hipovitaminosis D valores $< 30 \text{ ng/mL}$, estaba presente en un 77,2% ($n=193$) de la población (Figura 1).

No hubo diferencias significativas en los parámetros de gravedad del COVID-19 analizados en pacientes deficientes versus no deficientes, entre los cuales incluimos requerimiento y duración de oxígeno suplementario y asistencia respiratoria mecánica, estadía hospitalaria total, ingreso y duración de estadía



Tabla 1. Características basales de pacientes internados por COVID-19 mayores de 50 años en el período 2020 a 2021 (n=250)

Característica % (n)	Global	Deficiencia de Vitamina D (< 20 ng/mL)	Sin deficiencia de Vitamina D (≥ 20 ng/mL)	p
Edad (años), media (DE)	73,3 (11)	73,5 (11)	72,6 (11)	0,55
IMC (kg/m ²), media (DE)	29,0 (5,5)	29,1 (5,6)	28,8 (5,5)	0,7
Sexo masculino	49,2 (123)	50,7 (98)	43,8 (25)	0,36
Institucionalización previa a la internación	7,6 (19)	7,7 (15)	7,0 (4)	0,85
Suplementación con vitamina D	31,6 (79)	6,5 (8)	55,9 (71)	< 0,001
Corticoterapia	5,2 (13)	8,7 (5)	4,1 (8)	0,17
Fumador	4 (10)	2,5 (5)	8,7 (5)	0,03
Extabaquismo	27,6 (69)	29,0 (56)	22,8 (13)	0,35
Enolismo	2 (5)	2,6 (5)	0 (0)	0,22
Trasplante	3,2 (8)	2,6 (5)	5,2 (3)	0,31
Comorbilidades Índice de Charlson	90,8 (227)	93,6 (114)	88,9 (113)	0,31
≥ 2	29,2 (73)	26 (32)	32,2 (41)	0,27
≥ 4	8 (20)	12,1 (15)	3,9 (5)	0,02
Obesidad	41,3 (103)	41,1 (79)	42,1 (24)	0,89
Obesidad clase 3 (IMC > 40 km/m ²)	4,4 (11)	5,5 (7)	3,3 (4)	0,39
HTA	58,8 (147)	59,5 (115)	56,1 (32)	0,64
DBT	18,4 (46)	19,1 (37)	15,7 (9)	0,33
ICC	4 (10)	3,6 (7)	5,2 (3)	0,58
Enf. cerebrovascular	6,4 (16)	6,2 (12)	7,0 (4)	0,83
Enf. coronaria	8,8 (22)	8,8 (17)	8,7 (5)	0,99
Fibrilación auricular	12,8 (32)	13,4 (26)	10,5 (6)	0,56
IRC	11,2 (28)	10,8 (21)	12,2 (7)	0,77
EPOC	11,2 (28)	9,8 (19)	15,7 (9)	0,21
Asma	7,6 (19)	6,2 (12)	12,2 (7)	0,13
Neoplasia	17,6 (44)	19,1 (37)	12,2 (7)	0,23
Inmunosupresión	8,8 (22)	9,3 (18)	7,0 (4)	0,59

en unidad de cuidados intensivos, desarrollo de insuficiencia renal aguda o trombosis venosa y mortalidad intrahospitalaria (Tabla 3). Se analizó también la gravedad del COVID a través de la escala de los CDC sin encontrarse diferencias al dividir la población según el estado de vitamina D (Figura 2).

Se analizaron las características basales de los pacientes en un modelo de regresión logística cuya variable dependiente fue la deficiencia de vitamina D. Los factores que resultaron estadísticamente significativos fueron la suplementación con vitamina D como factor protector y el índice de Charlson ≥ 4 como factor predisponente.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos basales predictores de gravedad en pacientes internados por COVID-19.

Variable	n	Global	Deficiencia VIT D (< 20 ng/mL)	Sin deficiencia VIT D (≥ 20 ng/mL)	p
Leucocitos, mediana (RIC)	250	6315 (4937-8370)	6194 (4736-8712)	6421 (5174-8138)	0,3
Linfocitos, mediana (RIC)	250	718 (486-1070)	770 (519-1114)	681 (452-1024)	0,4
PCR mg/L, mediana (RIC)	212	72,65 (36-130)	74,9 (36-132)	64,4 (35-126)	0,8
Dímero D ng/L, mediana (RIC)	119	1072 (667-1714)	1166 (680-1808)	971 (618-1602)	0,9
Creatinina mg/dL, mediana (RIC)	250	0,905 (0,74-1,16)	0,9 (0,74-1,16)	0,91 (0,75-1,15)	0,9
Calcio mg/dL, media (DE)	109	8,9 (0,45)	8,9 (0,47)	8,8 (0,53)	0,5

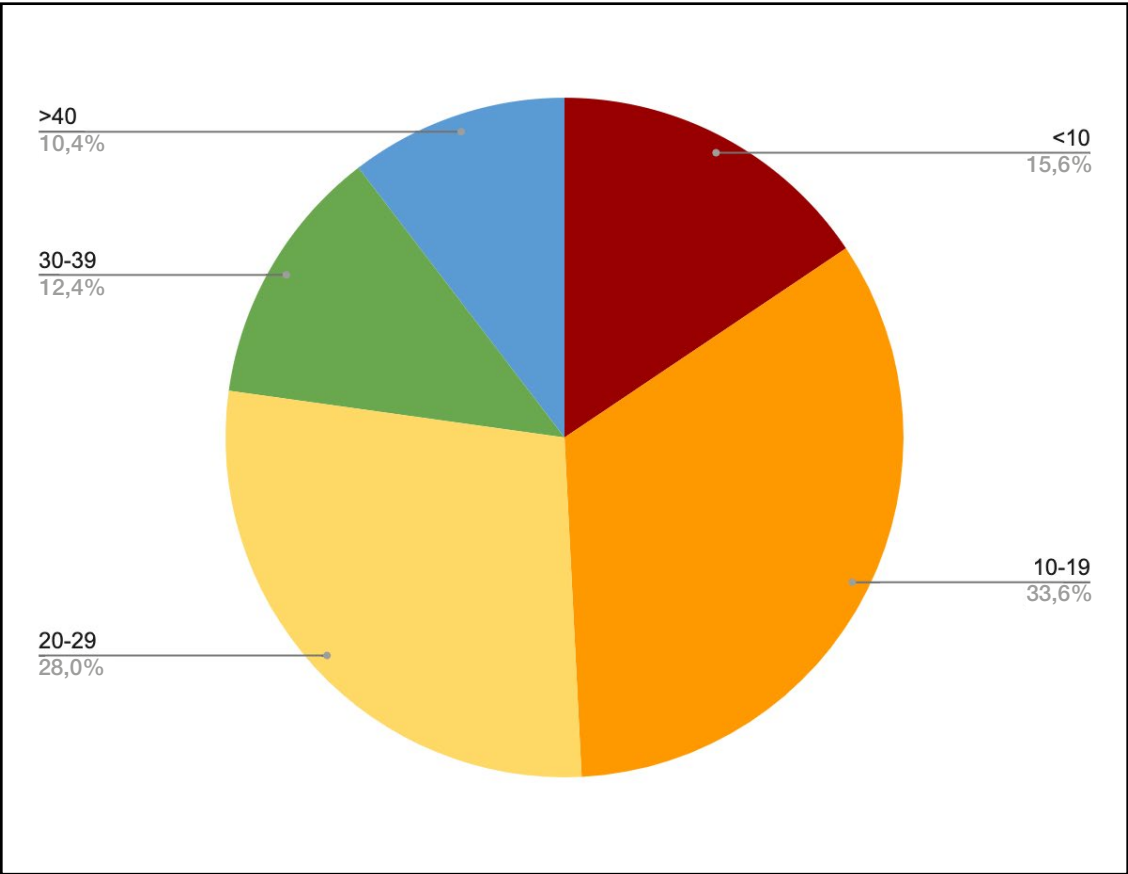


Figura 1. Estratificación de niveles de vitamina D en población hospitalizada por COVID-19.



Tabla 3. Parámetros de gravedad, complicaciones y mortalidad según estado nutricional de vitamina D en una población con COVID-19 (n = 250)

Eventos	Global	Deficiencia (25(OH)D < 20 ng/mL) n=123	Sin deficiencia (25(OH)D ≥ 20 ng/mL) n=127	OR (IC 95%)	p
Oxigenoterapia % (n)	78,8 (197)	77,2 (95)	80,3 (102)	0,83 (0,45-1,52)	0,55
ARM % (n)	21,6 (54)	23,6 (29)	19,7 (25)	1,25 (0,68-2,3)	0,45
Estadía hospitalaria total, días (mediana, RIC)	10 (7-17)	11 (7-18)	9 (7-15)	1,11 (0,75-1,8)	0,25
Ingreso en UCI % (n)	28 (70)	29,2 (36)	26,8 (34)	1,13 (0,65-1,9)	0,66
Estadía en UCI, días (mediana, RIC)	10 (7-17)	17 (10-24)	12,5 (6,8-28)	1,09 (0,62-1,89)	0,17
Días de ARM, días (mediana, RIC)	15,5 (9-28)	17 (10,5-27)	14 (8-30)	1,26 (0,69-2,3)	0,27
Días de O ₂ , días (mediana, RIC)	7 (1-13)	7 (1-15)	7 (1-3)	0,83 (0,45-1,52)	0,92
Insuficiencia renal aguda % (n)	25,6 (64)	24,4 (30)	26,7 (34)	0,88 (0,49-1,56)	0,76
Trombosis venosa % (n)	4,8 (12)	7,3 (9)	2,4 (3)	3,26 (0,86-12,4)	0,08
Mortalidad intrahospitalaria % (n)	28 (70)	31,7 (39)	24,4 (31)	1,44 (0,83-2,50)	0,24

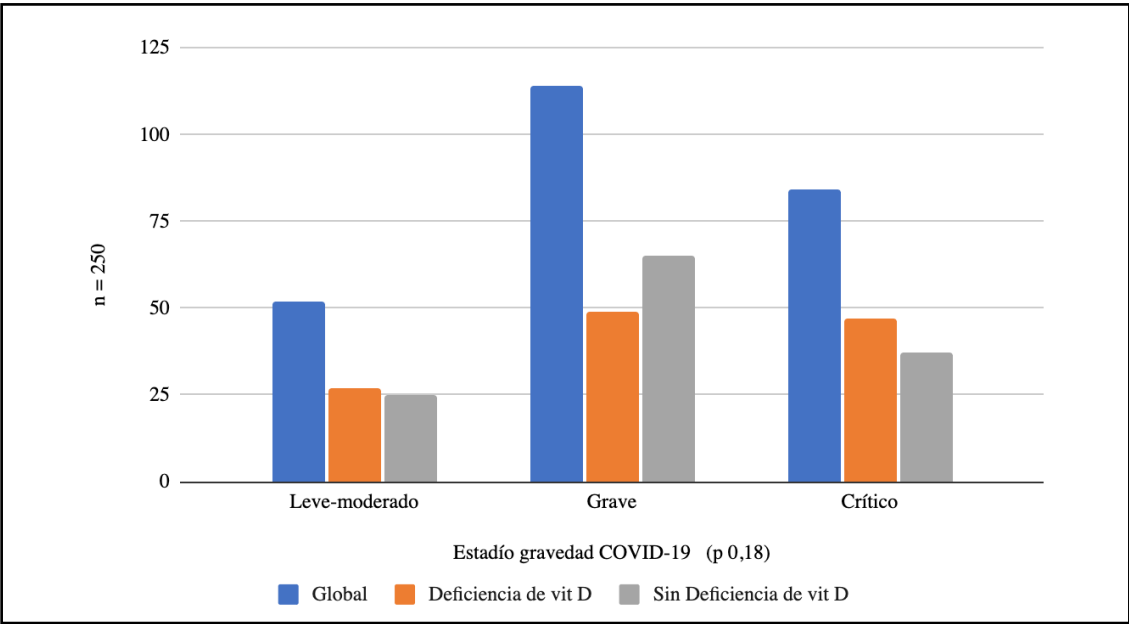


Figura 2. Gravedad de COVID-19 evaluado por la escala de los Centers for Disease Control and Prevention, y estado de vitamina D.

Luego de realizar el análisis multivariado con tabaquismo, demencia, suplementación con vitamina D y Charlson ≥ 4 , estos últimos dos factores continuaron siendo estadísticamente significativos adicionando demencia como un factor predisponente (Tabla 4).

En la evaluación de la sobrevida de la población mediante la curva de Kaplan-Meier no hubo diferencias entre la población con y sin deficiencia de vitamina D (Figura 3).

En el análisis multivariado se observó que los factores asociados a mortalidad fueron edad, sexo masculino, neoplasia, demencia y saturación de oxígeno. No se observó que la

deficiencia de vitamina D fuera un factor predictivo de muerte (Tabla 5).

La mortalidad global fue del 28% (n=70). Resultó mayor en pacientes añosos y en varones con una mediana de vitamina D de 17,3 ng/mL (RIC 13-25,3), más baja que en sobrevivientes, pero no resultó estadísticamente significativa (p 0,15).

Discusión

Numerosos estudios han evaluado la asociación entre la vitamina D y COVID-19, con resultados controvertidos.¹⁸ El posible rol de la vitamina D en enfermedades infecciosas se extrapola por su función reguladora sobre la inmunidad adquirida e innata.

Tabla 4. Análisis univariado y multivariado de factores asociados a deficiencia de vitamina D

Variable	Análisis univariado	
	OR (IC 95%)	p
Edad	10,1 (0,99-1,03)	0,23
IMC	0,99 (0,95-1,04)	0,672
PCR	0,99 (0,99-1,00)	0,50
Calcio	1,28 (0,55-3,00)	0,56
Dímero D	1,00 (0,99-1,00)	0,35
Charlson	1,05 (0,90-1,23)	0,50
Sexo masculino	0,85 (0,51-1,39)	0,52
Obesidad	1,09 (0,66-1,80)	0,73
HTA	1,19 (0,72-1,97)	0,49
DBT	0,75 (0,39-1,43)	0,39
Tabaquismo	0,24 (0,05-1,18)	0,08
Enf. coronaria	1,03 (0,43-2,48)	0,93
ERC	0,59 (0,26-1,31)	0,20
Corticoterapia previa	0,44 (0,13-1,47)	0,18
Neoplasia	1,62 (0,83-3,14)	0,15
Demencia	2,22 (0,91-5,40)	0,07
Suplemento vitamina D	0,05 (0,02-0,12)	< 0,0001
Geriátrico	1,85 (0,70-4,87)	0,21
Charlson ≥ 2	0,73 (0,42-1,27)	0,27
Charlson ≥ 4	3,38 (1,19-9,63)	0,02
Análisis multivariado		
Tabaquismo	0,28 (0,039-1,99)	0,24
Demencia	6,35 (1,67-24,18)	0,007
Suplemento vitamina D	0,03 (0,01-0,09)	< 0,0001
Charlson ≥ 4	6,20 (1,38-27-9)	0,017

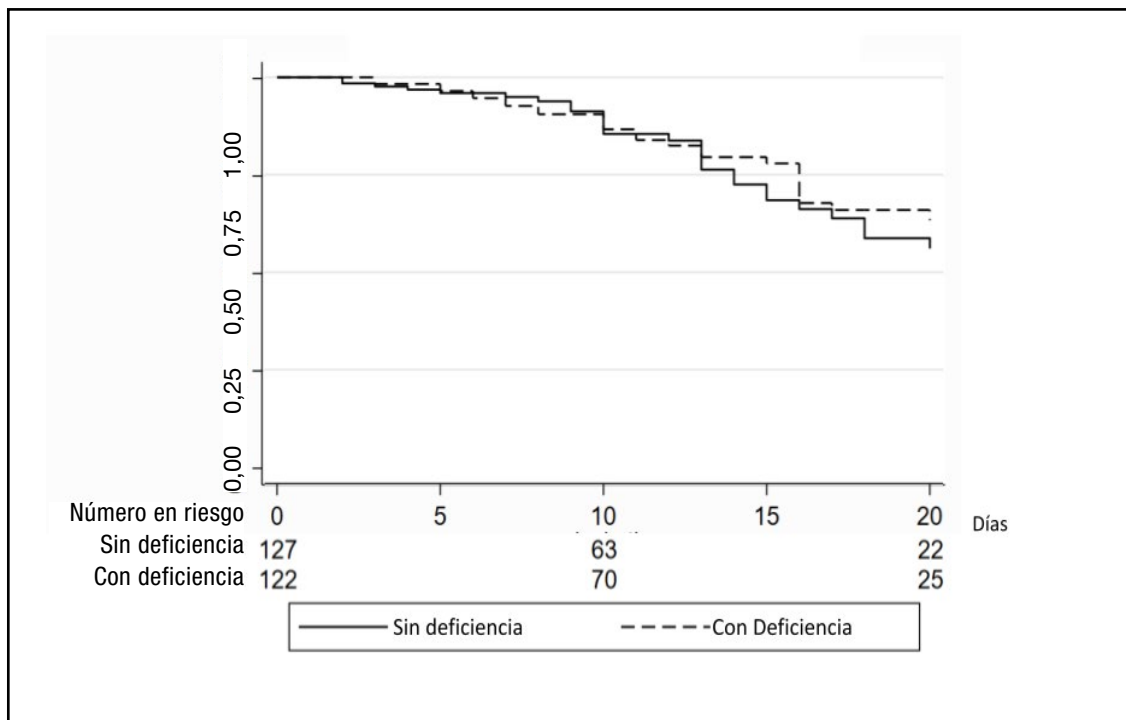


Figura 3. Curva Kaplan-Meier para la probabilidad de supervivencia según el nivel de vitamina D.

Tabla 5. Análisis multivariado de factores asociados a mortalidad por COVID-19

	OR (IC 95%)	p	OR ajustado (IC 95%)	p
Vitamina D	0,97 (0,95-1)	0,074	0,97 (0,95-1)	0,09
Edad	1,04 (1-1,07)	0,004	1,06 (1,02-1,10)	< 0,0001
Sexo masculino	2,35 (1,3-4,1)	0,003	3,66 (1,79-	< 0,0001
Obesidad	1,87 (0,96- 3,67)	0,065	1,93 (0,96-3,86)	0,06
Neoplasia	2,3 (1,17-4,53)	0,015	2,61 (1,13-5,98)	0,023
Demencia	2,89 (1,23-6,80)	0,015	3,57 (1,17-10,87)	0,024
Saturación O ₂	0,88 (0,82-0,94)	< 0,0001	0,84 (0,78-0,91)	< 0,0001
HTA	0,91 (0,52-1,59)	0,74	0,56 (0,27-1,17)	0,12
DBT	1,87 (0,96-3,67)	0,065	2,01 (0,89-4,66)	0,08

En el período de la pandemia por COVID-19 aumentó el interés en el efecto protector de la vitamina D en enfermedades respiratorias; es por ello que se realizaron trabajos observacionales evaluando los niveles de vitamina D en el curso de la enfermedad y su influencia sobre la mortalidad con resultados divergentes.¹⁹⁻²¹ Asimismo algunos trabajos de intervención en los cuales se administraron altas dosis de vitamina D a pacientes internados por COVID-19 sin obtener resultados que demostraran la influencia de la vitamina D en la evolución de la enfermedad.²²⁻²⁴

La población que tuvo mayor mortalidad por COVID-19 presentaba características similares a los pacientes con mayor riesgo de deficiencia de vitamina D, entre ellos la edad avanzada, el sexo masculino y la obesidad. Es conocido que los adultos mayores tienen menores niveles de vitamina D, pues con el paso de los años disminuye la capacidad de la piel para producir vitamina D₃, además de presentar más comorbilidades. Esta población generalmente registra menor exposición al sol, mayor confinamiento y limitación en la movilidad.²⁵

En nuestra institución se planteó evaluar esta asociación en forma prospectiva en adultos mayores hospitalizados. Para estratificar a los pacientes según el estado nutricional de vitamina D, definimos la deficiencia de vitamina D al valor menor de 20 ng/mL y la hipovitaminosis D al valor inferior a 30 ng/mL, según la clasificación propuesta por la Endocrine Society en el año 2011.¹⁵ Es importante tener en cuenta que estos valores pueden variar ligeramente según las guías de diferentes países o regiones, pero los valores mencionados son ampliamente aceptados en la literatura médica internacional.^{26,27} La deficiencia de vitamina D se observó en la mitad de nuestra población y la de hipovitaminosis D en el 77,2%. En un estudio observacional similar en donde se investigaron los niveles de vitamina D en pacientes con COVID-19 realizado en nuestro medio, el 58% de la población presentaba deficiencia

de vitamina D.²¹ Las diferencias de la prevalencia del trabajo citado con nuestra población se pueden explicar porque se excluyeron los pacientes que recibían suplementación con vitamina D y se incluyeron pacientes ambulatorios, mientras que el 30% de nuestros pacientes recibían suplemento con colecalciferol.

Existe heterogeneidad en los diferentes estudios ya que analizaron diferentes puntos de corte de vitamina D al momento de realizar los análisis. En el trabajo de Maghbooli, en donde se evaluaron pacientes internados con COVID-19, dividieron a la población en suficientes (VD > 30) e insuficientes (VD < 30); como resultado presentó insuficiencia de vitamina D el 67,2%.¹⁹ A diferencia de nuestro estudio, estos autores incluyeron a pacientes adultos a partir de los 18 años de edad, mientras que nosotros incluimos a mayores de 50 años.

En nuestra cohorte destacamos que no hubo diferencias en los niveles de vitamina D entre varones y mujeres. Considerando las comorbilidades, edad e índice de masa corporal de los pacientes no encontramos diferencias significativas en deficientes y no deficientes. Estos resultados difieren de los estudios poblacionales realizados en la Argentina,^{25,28,29} posiblemente porque nuestra población tiene un 31% de pacientes que recibían suplementación, a diferencia de algunos de estos estudios que excluyeron a pacientes suplementados, y a cambios de estilo de vida en esta generación con mayor exposición solar, aunque este dato no lo tenemos evaluado. Las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia fueron obesidad e hipertensión arterial (HTA), coincidiendo con lo reportado en un estudio argentino multicéntrico de pacientes internados por COVID-19.³⁰

Los pacientes tabaquistas presentaron niveles más altos de vitamina D. Esto podría explicarse porque en este subgrupo había un porcentaje mayor de pacientes que recibían suplemento de vitamina D (60%).



En nuestro trabajo no observamos diferencias en los parámetros bioquímicos de inflamación (PCR y leucocitos) e hipercoagulabilidad (dímero D) entre los grupos de pacientes con y sin deficiencia de vitamina D. Hallazgos similares fueron observados por Sezto y Huțanu.^{20,31} Por su parte, García y cols. observaron mayores niveles de LDH y ferritina.²¹

Varios estudios observacionales mostraron asociaciones inversas entre el nivel sérico de 25(OH)D y el riesgo de desarrollar COVID-19 grave, incluido un mayor riesgo de mortalidad, ingreso en UCI, duración de la estadía en UCI y necesidad y duración de ventilación mecánica.^{19,21,32} En la Argentina, García y cols. realizaron un estudio multicéntrico de cohortes en el cual observaron que los niveles de vitamina D se correlacionaron negativamente con los días de hospitalización, el ingreso en UCI, la gravedad del COVID-19 medido por puntaje (score) de NEWS y el requerimiento de oxígeno.²¹ Maghbooli y cols. estudiaron a pacientes hospitalizados por COVID, con el hallazgo de que aquellos con insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/mL) presentaron mayor grado de inconciencia, hipoxia y severidad.¹⁹ En nuestro trabajo no observamos diferencias significativas en los parámetros de gravedad entre deficientes y no deficientes. Resultados similares se describen en un metanálisis que incluyó 20 estudios observacionales, en los cuales se demostró que el nivel de vitamina D no se asoció estadísticamente con la mortalidad, el ingreso en UCI, la necesidad de asistencia respiratoria y la duración de la estancia hospitalaria.³³

Si consideramos como variable dependiente el nivel de 25(OH)D, únicamente el índice de Charlson ≥ 4 se asoció a deficiencia de vitamina D en esta cohorte de pacientes.

La mortalidad global de nuestra población fue 28%, no hubo diferencias significativas entre esta variable en pacientes con y sin deficiencia de vitamina D. Este porcentaje elevado puede deberse a que se incluyó a pacientes mayores de 50 años y hospitalizados, por

ende de mayor gravedad. Las variables asociadas a mortalidad fueron edad, sexo masculino, neoplasia, demencia y saturación de oxígeno. La mortalidad reportada en estudios similares fue más baja, 16,3%¹⁹ y 18,3%,³² en los cuales aquellos pacientes con deficiencia de vitamina D se asociaron a mayor mortalidad. Posiblemente esto se deba a que se incluyeron pacientes jóvenes en quienes la mortalidad por la enfermedad es baja y la deficiencia de vitamina D suele estar presente en menor proporción. Otros autores hallaron resultados similares a los de nuestro trabajo, con una mortalidad de alrededor del 20% y sin presentar diferencias en los grupos según el estado de vitamina D.^{20,34} Una de las diferencias halladas en las poblaciones de estos estudios es que la media de edad era mayor (similar a la nuestra) en aquellos en quienes no se observó una asociación entre mortalidad y déficit de vitamina D. El metanálisis realizado por Hu y cols. respalda también la ausencia de asociación de mortalidad según el estado de vitamina D,³³ así como tampoco se reporta esta asociación en el trabajo argentino de García y cols.²¹

La curva de Kaplan-Meier para la probabilidad de supervivencia según el nivel de vitamina D no demostró diferencias significativas en pacientes con niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D menores o mayores de 20 ng/mL. En el estudio de Neves y cols., en contraposición con nuestros resultados, se observó una supervivencia menor en aquellos pacientes con niveles deficientes de vitamina D.³²

Se realizaron estudios de intervención que no lograron demostrar un efecto beneficioso en la evolución de la enfermedad. En el ensayo realizado por Cannata y cols., no hubo diferencias en la estadía hospitalaria, ingreso en UCI y mortalidad entre los pacientes que recibieron un único bolo oral de 100.000 UI de colecalciferol al ingreso hospitalario en comparación con los que no lo recibieron.²⁴

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, cuádruple ciego, y suplementación

con 5 mL diarios de aceite de hígado de bacalao, que contiene 400 UI de vitamina D₃, en invierno no se redujo la incidencia de infección por SARS-CoV-2, COVID-19 grave u otras infecciones respiratorias agudas en comparación con el placebo.²³

Murai y cols. realizaron un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que incluyó a 240 pacientes hospitalizados con COVID-19 moderados a graves. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir una dosis oral única de 200.000 UI de vitamina D₃ o placebo. No encontraron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria, mortalidad intrahospitalaria, ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica entre los grupos de vitamina D₃ y placebo.²²

En la Argentina, Mariani y cols. llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. Incluyeron 218 pacientes hospitalizados con COVID-19 leve a moderado y factores de riesgo de progresión de la enfermedad. Fueron aleatorizados a una única dosis de 500.000 UI de colecalciferol o placebo. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la duración de estadía hospitalaria, ingreso en UCI o mortalidad intrahospitalaria.³⁵

Algunos autores optaron por realizar estudios de intervención con calcifediol. Entrenas Castillo y cols. observaron que aquellos pacientes que recibieron suplemento tuvieron menor ingreso en UCI. Sin embargo, los pacientes del grupo no tratado tenían en mayor proporción diabetes (DBT) e HTA, factores de riesgo conocidos para la progresión desfavorable de la enfermedad.³⁶

En una revisión de Cochrane se incluyeron 3 ensayos controlados aleatorizados que evaluaron la administración de suplementos de vitamina D en personas con COVID-19 sin

hallar evidencia suficiente para determinar los efectos beneficiosos ni perjudiciales de esta intervención como tratamiento de la enfermedad.³⁷

Este estudio presenta algunas limitaciones, entre ellas no se incluyeron pacientes ambulatorios ni menores de 50 años, abarcando solo a aquellos pacientes con elevado riesgo de presentar una mayor gravedad de la enfermedad. Además, el diseño del estudio es observacional, por lo cual no podemos asegurar una relación causal de los eventos analizados.

Las fortalezas de este trabajo son el diseño prospectivo, con una población homogénea, utilizó el mismo laboratorio para establecer los parámetros bioquímicos, con un mismo criterio de atención, infraestructura y tratamiento. La mayoría de los pacientes forman parte de un sistema cerrado de atención de salud (plan de salud HIBA) con similar clase social.

Conclusión

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en nuestra población es de 49,2%. No observamos que el nivel de vitamina D sea un factor pronóstico de mortalidad. En nuestro trabajo, acorde con otros trabajos de la literatura, tampoco advertimos la asociación entre los niveles de vitamina D y los eventos relacionados con la gravedad del COVID-19.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación de este artículo.

Recibido: 17/08/24

Aceptado: 20/12/24



Referencias

1. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(2):327-31.
2. Holick MF. Vitamin D: extraskelletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):381-400, table of contents.
3. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1061-94.
4. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129-40.
5. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr.* 2011;106(9):1433-40.
6. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
7. Hansdottir S, Monick MM, Lohan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol.* 2010;184(2):965-74.
8. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, et al. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Transl Endocrinol.* 2016;4:59-65.
9. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L. [Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly and populations in Buenos Aires City]. *Medicina.* 2003;63(3):215-20.
10. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS).* medRxiv; 2020.
11. Karahan S, Katkat F. Impact of Serum 25(OH) Vitamin D Level on Mortality in Patients with COVID-19 in Turkey. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(2):189-96.
12. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2020 May 6; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
13. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. *Ir Med J.* 2020;113(5):81.
14. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C, et al. Prognostic and Therapeutic Role of Vitamin D in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1484-502.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
17. Nguyen NN, Raju MNP, da Graca B, Wang D, Mohamed NA, Mutnal MB, et al. 25-hydroxyvitamin D is a predictor of COVID-19 severity of hospitalized patients. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268038.
18. Bilezikian JP, Binkley N, De Luca HF, Fassio

- A, Formenti AM, El-Hajj Fuleihan G, et al. Consensus and Controversial Aspects of Vitamin D and COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(5):103442.
19. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239799.
20. Szeto B, Zucker JE, LaSota ED, Rubin MR, Walker MD, Yin MT, et al. Vitamin D Status and COVID-19 Clinical Outcomes in Hospitalized Patients. *Endocr Res.* 2021;46(2):66-73.
21. García ML, Mumbach G, Lisdero P, González Pernas M, Areniello E, Bacigaluppi S, et al. Vitamina D y severidad de la enfermedad por COVID-19. Experiencia argentina. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2022;59(4):7-13.
22. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(11):1053-60.
23. Brunvoll SH, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M, Holland P, Istre MS, Kalleberg KT, et al. Prevention of COVID-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2022;378:e071245.
24. Cannata-Andía JB, Díaz-Sottolano A, Fernández P, Palomo-Antequera C, Herrero-Puente P, Mouzo R, et al. A single-oral bolus of 100,000 IU of cholecalciferol at hospital admission did not improve outcomes in the COVID-19 disease: the COVID-VIT-D-a randomised multicentre international clinical trial. *BMC Med.* 2022;20(1):83.
25. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(2):337-42.
26. Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, et al. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society]. *J Bone Miner Metab.* 2017;(35):1-5.
27. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, Castello R, Chiodini I, Falchetti A, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients.* 2018;10(5):546.
28. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, Balzaretto M, Oyamburu J, Bonetto A, et al. Hypovitaminosis D in institutionalized elderly in Buenos Aires. *Medicina.* 1997;57(1):29-35.
29. Larroudé M, Moggia MS, Lichtcajer G, Pérez Sainz M, Man Z. Déficit de vitamina D en mujeres osteoporóticas postmenopáusicas con sobrepeso / obesidad. *Actual Osteol* 2012;(8):150-7.
30. Boietti BR, Mirofsky M, Valentini R, Peuchot VA, Cámara LA, Pollán JA, et al. Descriptive analysis of 4776 patients admitted to medical clinic services for COVID-19. Results of the Argentine Multi-Center Registry - REMA-COVID-19. *Medicina.* 2021;81(5):703-14.
31. Huțanu A, Georgescu AM, Voidăzan S, Andrejkovits AV, Negrea V, Dobreanu M. Low Serum Vitamin D in COVID-19 Patients Is Not Related to Inflammatory Markers and Patients' Outcomes-A Single-Center Experience and a Brief Review of the Literature. *Nutrients* [Internet]. 2022 May 10;14(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14101998>
32. Neves FF, Pott-Junior H, de Sousa Santos S, Cominetti MR, de Melo Freire CC, da Cunha AF, et al. Vitamin D deficiency predicts 30-day hospital mortality of adults with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;50:322-5.



33. Hu Y, Kung J, Cave A, Banh HL. Effects of Vitamin D Serum Level on Morbidity and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2022;25:84-92.
34. Bogliolo L, Cereda E, Klersy C, Stefano LD, Lobascio F, Masi S, et al. Vitamin D 25OH Deficiency and Mortality in Moderate to Severe COVID-19: A Multi-Center Prospective Observational Study. *Front Nutr.* 2022;9:934258.
35. Mariani J, Antonietti L, Tajer C, Ferder L, Inserra F, Sánchez Cunto M, et al. High-dose vitamin D versus placebo to prevent complications in COVID-19 patients: Multicentre randomized controlled clinical trial. *PLoS One.* 2022;17(5):e0267918.
36. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:105751.
37. Strohlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, Mikolajewska A, Metzendorf MI, Benstoem C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD015043.

ARTÍCULO ORIGINAL / Original

DO POSITION, TIME OF DAY, AND VERBAL ENCOURAGEMENT INFLUENCE HANDGRIP STRENGTH MEASUREMENT?

Rubén Abdala¹, María L. Brance^{2,3}, Adriana Frigeri⁴, María F. Tomat², Nadia Schwartz⁴, Julieta Santagada⁴, María B. Zanchetta¹, Lucas R Brun^{2,3}

1. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). Argentina. 2. Bone Biology Laboratory, School of Medicine, Rosario National University, Rosario, Argentina. 3. National Scientific and Technical Research Council (CONICET), Argentina. 4. Unidad de Endocrinología. Hospital Municipal Dr. T. Alvarez. CABA, Argentina.

Abstract

Introduction: the use of grip strength measurement in research studies and clinical practice has gained relevance due to its close relationship with health events. The European Working Group on Sarcopenia (EWGSOP) introduced the measurement of muscle function (muscle strength and physical performance) as an essential criterion for the diagnosis of sarcopenia. For this reason, the primary objective of our study was to evaluate three different methods for determining handgrip strength measurements.

Methods: a quasi-experimental study was conducted in three bone health centers in Argentina. Healthy male and female volunteers, aged between 18 and 40 years were included. We assessed the impact of limb dominance, posture (sitting vs standing), time of day (morning vs afternoon), and verbal encouragement (yes/no) on handgrip strength measurements.

Results: a total of 117 participants were analyzed with males comprising 41% of the sample. The mean age of men was 27.7 years and mean age of women was 28.7 years. Men exhibited greater handgrip strength compared to women (46.5 ± 11.7 kg vs. 27.0 ± 6.8 , $p < 0.001$). Handgrip strength was consistently greater in the dominant limb across all tests ($p < 0.05$). No variations were observed in handgrip strength with respect to posture or time of day ($p > 0.05$). However, a significant difference was noted before and after verbal encouragement (29.81 ± 12.14 kg vs. 33.50 ± 11.40 kg, $p < 0.001$).

Conclusions: according to our results, handgrip strength should be measured using the dominant limb and evaluators should use verbal encouragement to obtain maximum grip strength.

Ethics approval information: National University of Rosario (resolution N°5596/2023)

Keywords: handgrip strength, muscle function, sarcopenia

*E-mail: rubenabdala92@outlook.com



¿INFLUYEN LA POSICIÓN, LA HORA DEL DÍA Y EL ESTÍMULO VERBAL EN LA MEDICIÓN DE LA FUERZA DE PRENSIÓN DE LA MANO?

Resumen

Introducción: la utilización de la medición de fuerza de puño en la práctica clínica y en el ámbito de la investigación ha ganado relevancia por su íntima relación con eventos en salud. El Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia (EWGSOP2) introdujo la medición de la función muscular (fuerza y rendimiento físico) como un criterio fundamental para el diagnóstico de sarcopenia. El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar tres diferentes métodos para evaluar la fuerza de puño.

Materiales y métodos: un estudio cuasiexperimental fue conducido en tres centros de referencia en Argentina. Hombres y mujeres voluntarias entre 18 y 40 años fueron incluidos en el estudio. Se evaluó el impacto de la dominancia, postura (parado vs sentado), tiempo de día (mañana y tarde) y estímulo verbal sobre las mediciones de fuerza de puño.

Resultados: un total de 117 participantes fueron analizados, de los cuales el 41 % fueron masculinos. La media de edad fue de 27.7 años en hombres y 28.7 años en mujeres. Los hombres presentaron mayor fuerza de puño en comparación con mujeres (46.5 ± 11.7 kg vs. 27.0 ± 6.8 , $p < 0.001$). Además, la fuerza en el miembro dominante fue mayor en todas las pruebas realizadas ($p < 0.05$). No se observaron variaciones con respecto a la postura y el tiempo del día. Sin embargo, se observaron incrementos significativos posterior al estímulo verbal (29.81 ± 12.14 kg vs. 33.50 ± 11.40 $p < 0.001$).

Conclusión: de acuerdo a nuestras observaciones, la medición de la fuerza de puño debería ser medida usando el miembro dominante y con estímulos verbales para obtener la máxima prensión.

Información sobre la aprobación ética: Universidad Nacional de Rosario (resolución N°5596/2023)

Palabras claves: fuerza de puño, función muscular, sarcopenia

Introduction

In recent years, the use of grip strength measurement in research studies and clinical practice has gained relevance due to its close relationship with health events.^{1,2} Several studies have found a higher risk of mortality among individuals with lower grip strength.³⁻⁶ Moreover, research has emphasized its utility in evaluating cognitive functions and longevity, with its assessment considered a fundamental criterion for diagnosing frailty.^{7,8} All these findings suggest that grip strength assessment holds significant value across different clinical settings.⁹⁻¹²

On the other hand, the European Working Group on Sarcopenia (EWGSOP) introduced the measurement of muscle function (muscle

strength and physical performance) as an essential criterion for diagnosing sarcopenia, which refers to the loss of muscle mass that accompanies the aging process.¹³ This EWGSOP position statement recognizes handgrip strength as an interchangeable tool with leg strength measurement.^{13,14} The 2019 guidelines recommend the assessment of handgrip as the initial step in the screening algorithm for patients at risk of sarcopenia given its greater standardization and wider availability compared to assessing leg strength.¹⁵

Grip strength usually increases in men and women similarly until adolescence and then reaches its peak between the second and third decade of life, with men generally

exhibiting greater strength.¹⁶ After this peak, grip strength tends to gradually decrease with aging. While grip strength measurements are generally reliable and repeatable, in certain pathologies such as rheumatoid arthritis and carpal tunnel syndrome, their accuracy could be compromised.¹⁷ Hydraulic hand dynamometers are widely used in research studies due to their versatility, allowing the hand to be placed in 5 positions for better handling. Previous calibration protocols have contributed to achieving more reliable results.^{18,19} However, there remains no consensus on the optimal hand position, device type or limb dominance for grip strength assessment. The Society of Hand Therapists (ASHT) recommends the use of a hydraulic dynamometer positioned in the second configuration.²⁰ Conversely, the Southampton protocol suggests beginning measurements with the participant seated, using the right extremity and positioning the hand in any of the 5 configurations.¹⁸ Additionally, variations in strength according to circadian rhythm and the operator's instructions have been observed.^{21,22}

Therefore, our study aimed to assess the effect of limb dominance, position (sitting vs. standing), time of day (morning vs. afternoon) and verbal encouragement (yes/no) on the determination of handgrip strength measurement.

Methods

A quasi-experimental study was conducted in three bone health centers in Argentina. A convenience sample of healthy male and female participating volunteers, aged between 18 and 40 years, was recruited for this study. Invitations to participate were made in public spaces, such as universities, libraries, and to administrative employees.

Participants with motor or nerve injuries involving the upper extremities, recent trauma or surgery, arthritis or tendon injuries were excluded.

All participants were weighed and heighted and subsequently the body mass index (BMI kg/m²) was calculated. Grip strength measurements were carried out by a single evaluator at each research center. A total of 3 tests (test 1 or Effect of Posture, test 2 or Effect of Time and test 3 or Effect of Verbal Encouragement) were carried out to find the most suitable technique. Both upper limbs (dominant and non-dominant) were examined 3 times in each test using hydraulic hand dynamometers (JAMAR o Baseline Hydraulic Hand Dynamometer, USA). The highest value recorded from each limb was used for the analysis. The instruments were calibrated before the beginning of the evaluations with a known weight of 10 and 20 kg and afterward, a cross-calibration of the instruments was carried out between the centers using an unknown weight.

The protocol was approved by the ethics committee of the National University of Rosario (resolution N°5596/2023) following the principles of the Declaration of Helsinki. Prior to their participation, all volunteers provided a written informed consent.

Test 1: Effect of Posture (standing vs. sitting) on maximum grip strength measurements

The standing position measurements were performed with the forearm supinated and the elbow flexed at 90 degrees, with the hand located in the second position of the dynamometer. The forearm was not rested on any surface. Three consecutive measurements were taken in each limb, with a one-minute interval between the measurements. Participants were instructed to exert maximum force and maintain it for 3 seconds (moment A).

Following a rest interval of 10 minutes, grip strength measurements in the sitting position were assessed without forearm support, using the same instructions as in the standing position (moment B). A total of 53 subjects were evaluated in this test.



Test 2: Effect of Time (morning vs. afternoon) on maximum grip strength measurements

The first measurements were carried out in a sitting position between 8:00 a.m. and 9:00 a.m., following the circadian rhythm of hormonal release (moment A). The afternoon assessments were conducted in the afternoon, between 2:00 and 4:00 p.m. on the same day, using the same population (moment B). Subjects underwent the study in a sitting position following the instructions outlined in test 1 with a one-minute interval between measurements. A total of 37 subjects were evaluated in this test.

Test 3: Effect of Verbal Encouragement on Maximum Grip Strength Measurements

The measurement technique was the same as that used in test 2. Following an explanation of the procedure, participants were asked to exert maximum force (moment A). After three determinations in each limb, a 10-minute break was taken, and a new measurement session began with the addition of verbal encouragement for maximum force (moment B). The phrase “¡Harder! ¡Harder! ¡Harder!” was used to provide instructions followed by a “stop” command. A total of 27 participants were evaluated in this test.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) or as median and interquartile range [IQR], depending on

their parametric or non-parametric distribution. Variables with a normal distribution were analyzed with the t-test for paired samples and the alternative non-parametric Wilcoxon signed-rank test was used when the variables did not follow the assumption of normality. Statistical significance was described as $p < 0.05$.

Statistical analysis was performed with STATISTIX 7.0 software Copyright©1995, 2000.

Results

A total of 117 subjects were assessed for their eligibility to participate in the study. The mean age of men was 27.7 years and the mean age of women was 28.7 years. The baseline clinical characteristics for each group are shown in Table 1. As expected, the grip strength measurements in the dominant hand were statistically significant compared to the non-dominant hand in the three performed tests ($p < 0.05$) (Table 2). On the other hand, men exhibited 72% greater handgrip strength compared to women (46.5 ± 11.7 kg vs. 27.0 ± 6.8 , $p < 0.001$).

There were no significant differences in position (standing vs. sitting) and time (morning vs. afternoon). However, grip strength was significantly higher when the test was performed with verbal encouragement ($p < 0.001$, Table 3).

For all tests, the best grip strength measurement was obtained between the second and third determinations in 84% of the evaluations.

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Test 1 (n=53)	Test 2 (n=37)	Test 3 (n=27)
Age (y)	24.13 $\pm$ 4.75	31.03 $\pm$ 2.95	31.88 $\pm$ 5.75
Weight (Kg)	62.35 $\pm$ 11.76	68.91 $\pm$ 15.12	73.93 $\pm$ 16.44
Height (m)	1.69 $\pm$ 0.09	1.66 $\pm$ 0.07	1.65 $\pm$ 0.12
BMI (Kg/m ²)	22.89 $\pm$ 2.59	24.87 $\pm$ 4.89	26.88 $\pm$ 5.12
Men (%)	42% (n=22)	27% (n=10)	41% (n=11)
Female (%)	58% (n=31)	73% (n=27)	59% (n=16)

BMI: Body Mass Index

Discussion

After analyzing handgrip strength according to dominance, we observed greater strength in the dominant hand regardless of the moment of execution. Bohannon R summarized a total of 10 studies where the laterality of handgrip strength was evaluated according to dominance.²² Similar to our results, the author concludes that its importance lies in dominance. Furthermore, it stands out that this difference is especially accentuated in right-handed individuals.²² These results are consistent with the findings by Crosby et al. in a study with 214 volunteers of both sexes, reporting a 10% difference in favor of the dominant hand in right-handed people.²³ Conversely, they found that only 50% of left-handed individuals had greater strength in their dominant limb.²³ As a result, some therapists utilize this 10% difference as a critical value in the recovery of injured hands.¹⁸

Furthermore, when we evaluated the effect of posture (standing vs. sitting) on maximum grip strength measurements no differences were observed. The results are consistent with those reported previously by El-sais et al.²⁴

Circadian rhythm and strength oscillations have been proposed as variables to consider when determining muscle strength.²⁵⁻²⁶ Some studies have shown an increase in skeletal muscle strength between 4:00 p.m. and 8:30 p.m.²¹ However, in our study, no discrepancies were observed between morning and afternoon assessments.

It has been observed that different volume levels of verbal encouragement during instruction generate variations in handgrip strength, increasing it.¹⁷ Similarly, in this study, we report the effect of verbal encouragement, showing a significant increase after its implementation.²⁷ Belkhiria C et al. reported an increase in muscle strength and maximum

Table 2. Dominant vs non-dominant limb in moment A

	Dominant (kg)	Non-dominant (kg)	P
Test 1 standing vs. sitting (n=53)	33.30±12.97	31.79±12.56	0.017
Test 2 morning vs. afternoon (n=37)	38.92±12.33	34.92±12.75	<0.001
Test 3 verbal encouragement (n=27)	35.50±11.40	34.16±12.57	0.034

Table 3. All tests (position, time and verbal encouragement)

	Grip strength Moment A (kg)	Grip Strength Moment B (kg)	P
Test 1 standing vs. sitting (n=53)	33.30±12.97	33.49±12.35	0.709
Test 2 morning vs. afternoon (n=37)	38.92±12.33	38.88±12.87	0.942
Test 3 with or without verbal encouragement (n=27)	29.81±12.14	33.50±11.40	<0.001



voluntary force (MVF) and maximum rate of force development (MRFD) during verbal encouragement.²⁸

Among the limitations we found in this work, we highlight the small number of participants, the imbalance between the sample sizes, BMI and sexes, as well as the use of two different brands of dynamometers. Nevertheless, cross-calibration was performed before starting the study.

Additionally, this research only included healthy and young people, limiting the extrapolation of our results to the aging population.

In summary, according to the results of this study, handgrip strength should be measured using the dominant limb, and evaluators should provide verbal encouragement to obtain maximum grip strength. Furthermore, position (sitting or standing) and time of day

(morning vs. afternoon) do not seem to affect grip strength measurements.

Acknowledgment: The authors would like to express their gratitude to Fernando Jerkovich (IDIM, Argentina) for his time spent reviewing our manuscript, careful reading, and insightful comments and suggestions that contributed to improving the quality of this manuscript.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Financial support: National Scientific and Technical Research Council (CONICET), Argentina to LRB.

Received: 02/12/24

Accepted: 26/05/25

References

1. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, Masaki K, Leveille S, Curb JD, White L. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA*. 1999;281(6):558-60.
2. Shaughnessy KA, Hackney KJ, Clark BC, et al. A Narrative Review of Handgrip Strength and Cognitive Functioning: Bringing a New Characteristic to Muscle Memory. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(4):1265-1278.
3. Aadahl M, Beyer N, Linneberg A, Thuesen BH, Jørgensen T. Grip strength and lower limb extension power in 19-72-year-old Danish men and women: the Health2006 study. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000192.
4. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(5):1851-60.
5. Buckner SL, Dankel SJ, Bell ZW, Abe T, Loenneke JP. The Association of Handgrip Strength and Mortality: What Does It Tell Us and What Can We Do With It? *Rejuvenation Res*. 2019;22(3):230-234.
6. Hsu NW, Lin CH, Yang NP, Chen HC, Chou P. Handgrip strength is associated with mortality in community-dwelling older adults: the Yilan cohort study, Taiwan. *BMC Public Health*. 2023;23(1):2194.
7. Diaconu K, Falconer J, Vidal N, et al. Understanding fragility: implications for global health research and practice. *Health Policy Plan*. 2020;35(2):235-243.
8. Ibrahim K, May C, Patel HP et al. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2016; 2: 27.
9. Fragala MS, Alley DE, Shardell MD, et al. Comparison of Handgrip and Leg Extension Strength in Predicting Slow Gait

- Speed in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(1):144-150.
10. Cai Y, Liu L, Wang J, Gao Y, Guo Z, Ping Z. Linear association between grip strength and all-cause mortality among the elderly: results from the SHARE study. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Apr;33(4):933-941.
11. Shaughnessy KA, Hackney KJ, Clark BC, et al. A Narrative Review of Handgrip Strength and Cognitive Functioning: Bringing a New Characteristic to Muscle Memory. *J Alzheimers Dis.* 2020;73(4):1265-1278.
12. McGrath R, Robinson-Lane SG, Cook S, et al. Handgrip Strength Is Associated with Poorer Cognitive Functioning in Aging Americans. *J Alzheimers Dis.* 2019;70(4):1187-1196.
13. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-423.
14. Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang YC, Gershon RC. Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle Nerve.* 2012;46(4):555-8.
15. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O; et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.
16. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One.* 2014;9(12):e113637
17. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423-9.
18. Sousa-Santos, A.R., Amaral, T.F. Differences in handgrip strength protocols to identify sarcopenia and frailty - a systematic review. *BMC Geriatr* 17, 238 (2017).
19. Bohannon RW, Schaubert KL. Test-retest reliability of grip-strength measures obtained over a 12-week interval from community-dwelling elders. *J Hand Ther.* 2005;18(4):426-7.
20. Fess E. Clinical assessment recommendations. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992.
21. Douglas CM, Hesketh SJ, Esser KA. Time of Day and Muscle Strength: A Circadian Output? *Physiology (Bethesda).* 2021;36(1):44-51.
22. Bohannon, R. W. Grip Strength: A Summary of Studies Comparing Dominant and Nondominant Limb Measurements. *Perceptual and Motor Skills.* 2003; 96(3), 728-730.
23. Crosby CA, Wehbé MA, Mawr B. Hand strength: normative values. *J Hand Surg Am.* 1994;19(4):665-70.
24. El-Sais WM, Mohammad WS. Influence of different testing postures on hand grip strength. *Eur Sci J.* 2014;10(36):290-301.
25. Reinberg A, Motohashi Y, Bourdeleau P, Andlauer P, Lévi F, Bicakova-Rocher A. Alteration of period and amplitude of circadian rhythms in shift workers. With special reference to temperature, right and left hand grip strength. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1988;57(1):15-25.
26. Curković B, Amizić M, Babić-Naglić D. Cirkadijani ritam snage stiska sake u bolesnike reumatoidnim artritisa [Circadian rhythm in hand grip strength in patients with rheumatoid arthritis]. *Reumatizam.* 1997;45(2):6-8.
27. Johansson CA, Kent BE, Shepard KF. Relationship between verbal command volume and magnitude of muscle contraction. *Phys Ther.* 1983;63(8):1260-5.
28. Belkhiria C, De Marco G, Driss T. Effects of verbal encouragement on force and electromyographic activations during exercise. *J Sports Med Phys Fitness.* 2018 May;58(5):750-757.



ACTUALIZACIONES / Review

ABORDAJE DE HIPOCALCEMIA ANTERIOR Y POSTERIOR A TIROIDECTOMÍA

Karla J. Garay García¹, Jéssica C. Robles Pérez^{1*}, Cristian A. Palacios Cortes², Jessica E. Pinzón³

¹ Unidad de Endocrinología. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Ecuador.

² Unidad de Cirugía Oncológica. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Ecuador.

³ Unidad Técnica de Medicina Interna. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Ecuador.

Resumen

Los pacientes sometidos a tiroidectomía tienen riesgo de desarrollar hipocalcemia secundaria al procedimiento quirúrgico. La incidencia de esta complicación es nada despreciable. Esta revisión bibliográfica se centra en diseñar directrices actualizadas como apoyo al galeno para la evaluación y manejo de los pacientes con riesgo de hipocalcemia posttiroidectomía, con un abordaje holístico desde el período preoperatorio hasta la evaluación posterior a la intervención quirúrgica.

Palabras clave: hipocalcemia, hipoparatiroidismo, tiroidectomía, calcio, hormona paratiroidea, endocrinología.

APPROACHES TO TREAT HYPOCALCEMIA PRE AND POST THYROIDECTOMY

Abstract

Patients who underwent thyroidectomy are at high risk of developing hypocalcemia secondary to the surgical procedure, and the incidence of this complication is not insignificant. This literature review focuses aims to update guidelines to support physicians in the evaluation and management of patients at risk of post-thyroidectomy hypocalcemia, with a holistic approach from the preoperative period to the evaluation after surgery.

Keywords: hypocalcemia, hypoparathyroidism, thyroidectomy, calcium, parathyroid hormone, endocrinology.

*E-mail: jessyrobles08@gmail.com

Introducción

El hipoparatiroidismo se considera una de las complicaciones de la tiroidectomía total y la primera causa de reingreso hospitalario,¹ especialmente de quienes son sometidos a cirugía bilateral.^{2,3} El porcentaje de hipocalcemia es superior al 30% en las tiroidectomías totales y aumenta a un 40-50% en las cirugías de bocio hipertiroideo y tiroidectomía total con linfadenectomías centrales⁴. Un metanálisis reciente de estudios observacionales realizado en el Reino Unido encuentra una incidencia tras tiroidectomía del 27% (19-38%) para el hipoparatiroidismo transitorio, y del 1% (0-3%) para el permanente.⁵ Esto contribuye a la prolongación de la estancia hospitalaria, a la disminución de la calidad de vida y al aumento de los costos de tratamiento.⁶ El hipoparatiroidismo puede ser: transitorio o permanente, este último también conocido como definitivo.^{4,5}

Los pacientes con hipoparatiroidismo definitivo experimentan una morbilidad significativa a largo plazo, con el desarrollo de cataratas, epilepsia, calcificación de tejidos blandos;² además aquellos pacientes con hipoparatiroidismo permanente tienen mayor riesgo de insuficiencia renal, eventos cardiovasculares, y de cualquier tumor maligno⁷ e incluso de muerte.⁸

Objetivo específico:

- Disminuir la hipocalcemia posquirúrgica.

Objetivos generales:

- Examinar la bibliografía del diagnóstico y tratamiento de hipocalcemia posquirúrgica.
- Redactar información sobre la experiencia local respecto de esta patología.
- Ofrecer herramientas prácticas para prevención de la hipocalcemia posquirúrgica.
- Revisar experiencia local de un tercer nivel de atención.

Materiales y métodos

Se trata de una revisión bibliográfica relevante sobre el abordaje de la hipocalcemia pretiroidectomía y posttiroidectomía.

En el año 2019, en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), hospital de tercer nivel de referencia de Ecuador en el cual se resuelven patologías complejas, se recolectaron los datos del sistema informático AS 400® de 450 pacientes que asistieron a las Unidades Técnicas de: Cirugía Oncológica, Cirugía General y de Endocrinología, para resolución quirúrgica de patologías complejas como cirugías de tiroides, en su mayoría lesiones malignas con un alto porcentaje de invasión a estructuras vecinas evidenciadas por ecografía; el resto de la población corresponde a bocio, hiperparatiroidismo e hipertiroidismo.

El HECAM mediante una carta de interés aprueba la publicación de este trabajo de investigación.

Marco teórico

Definiciones

El hipoparatiroidismo es una de las complicaciones más frecuentes de la cirugía de tiroides y se define como niveles bajos de calcio sérico (con respecto al valor de referencia del centro sanitario), con síntomas o sin ellos, en presencia de niveles inapropiadamente bajos o ausentes de hormona paratiroidea (PTH),^{2,9} que puede ser transitoria (< 6 meses) o permanente (> 6 meses).¹⁰

En un metanálisis, la mayoría de 52 estudios que incluyeron 11.504 pacientes definió la hipocalcemia como un nivel de calcio por debajo del límite inferior de 2,0 mmol/L (menos de 8,0 mg/dL).⁹ Además, en situaciones en las que se sospeche de hipoalbuminemia, se deben verificar las cifras de albúmina, ya que el descenso de esta por debajo de 1 g/dL se acompaña de un descenso de 0,8 mg/dL de Ca, por lo que se debe realizar el cálculo para definir la verdadera cifra de calcio que presenta el paciente.

Etiología

La etiología de la hipocalcemia posquirúrgica (HPPQ) transitoria y la hipocalcemia aún no se comprende, pero puede responder a una lesión



intraoperatoria de las glándulas paratiroides, sea esta una lesión mecánica, térmica o eléctrica que compromete el suministro vascular ocasionando una isquemia temporal de las glándulas paratiroides. Asimismo, se puede producir una extirpación parcial o completa, intencional o inadvertida de la glándula paratiroides.^{2,3,9} Todo ello provoca disminución de los niveles de PTH, lo que a su vez produce hipocalcemia al inhibir la resorción ósea, la reducción de la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D por los riñones y la reducción de la absorción intestinal de calcio.³

Factores de riesgo

El hipoparatiroidismo consecutivo a procedimiento puede ocurrir en cualquier cirugía de cuello, en especial en cirugías de tiroides; los factores de riesgo asociados están resumidos en la Tabla 1.

Signos y síntomas

En la mayoría de los casos, el inicio del hipoparatiroidismo se produce dentro de las primeras 48 horas posteriores a la cirugía de tiroides; sin embargo, también se ha descrito la instauración clínica hasta 64 horas tras la intervención quirúrgica.⁹

En algunos casos, la hipocalcemia permanece asintomática porque la disminución de los niveles de calcio es leve, y resulta un hallazgo en el análisis de sangre de rutina de calcio y PTH. En casos de hipocalcemia grave pueden aparecer los siguientes síntomas: calambres musculares y parestesia, o incluso cambios en el electrocardiograma (ECG) (intervalo QT prolongado) y síntomas neurológicos; en casos graves pueden presentarse tetania, convulsiones e incluso laringoespasmo.⁶

Tabla 1.

Factores de riesgo asociados a hipoparatiroidismo consecutivo a cirugía de tiroides

1. Sexo femenino^{9,10}
2. Procedimientos bilaterales (simultáneos o secuenciales) de tiroides^{3,9}
3. Enfermedad autoinmune de la tiroides (enfermedad de Graves, tiroiditis linfocítica crónica)³
4. Bocio subesternal³
5. Operaciones prolongadas¹²
6. Reintervención quirúrgica por hemorragia^{10,11}
7. Necesidad de disección de los ganglios linfáticos del compartimento central^{3, 10}
8. Uso rutinario de autotrasplante de paratiroides²
9. Centros con un volumen < 100 tiroidectomías por año³
10. Bypass gástrico previo u otro estado de malabsorción^{13,14}
11. Tiroidectomía y paratiroidectomía simultáneas³
12. Daño a la glándula paratiroides o paratiroidectomía incidental¹⁰
13. Hipomagnesemia⁹
14. Déficit de vitamina D⁹

Es característica la presencia de los signos de Chvostek y Trousseau. El signo de Chvostek tiene una sensibilidad y especificidad más baja que el signo de Trousseau, que tiene una sensibilidad del 94% y especificidad del 99%.³ El primero se obtiene percutiendo con un dedo o con un martillo un punto que está a 2 cm por delante del lóbulo de la oreja y a 1 cm por debajo de la apófisis cigomática. La respuesta ocurre en forma de contracción homolateral de algunos o todos los músculos inervados por el nervio facial. El efecto es la desviación lateral del pliegue labial y nasal hacia el lado estimulado.³ Y el signo de Trousseau se observa como un espasmo carpopedal inducido por isquemia secundaria al inflado de un manguito de esfigmomanómetro, en el brazo de un individuo, a 20 mm Hg por encima de su presión arterial sistólica durante 3 minutos.

Abordaje

A corto plazo, los objetivos del tratamiento médico son reducir los síntomas, la estancia hospitalaria y los reingresos, mientras que, a largo plazo, el tratamiento pretende mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad.² Logrando esto con valores objetivo de calcio ionizado: 1,10 a 1,25 mmol/L, calcio total ajustado en función de la albúmina: 2,1 a 2,3 mmol/L, manteniendo los niveles de fosfato sérico en el límite superior del rango de referencia, de esta manera se previene la hipercalcemia y el desarrollo resultante de nefrolitiasis, nefrocalcinosis y enfermedad renal crónica.¹⁶

Prequirúrgico

En la evaluación prequirúrgica se deben identificar los pacientes que presentan mayor riesgo de hipocalcemia posquirúrgica con:

a) Datos clínicos:

- Sospecha clínica de malabsorción digestiva como: peso bajo, índice de masa corporal (IMC) menor de 19, sarcopenia, diarrea crónica, esteatorrea.
- Antecedentes quirúrgicos de *bypass* gástrico u otros del tracto gastrointestinal que

dificultan la suplementación oral de vitamina D y calcio¹³⁻¹⁶

- Tratamiento crónico con bifosfonatos.

b) Pruebas bioquímicas

- Medir los niveles séricos de: calcio total, albúmina, calcio iónico, fósforo, magnesio, PTH, fosfatasa alcalina, 25-hidroxivitamina D.
- En caso de deficiencia de vitamina D o de magnesio, se debe iniciar suplementación por vía oral.^{3,16,17}

Si el nivel de calcio es elevado, resulta útil el nivel de PTH para definir un hiperparatiroidismo primario oculto que pueda resolverse en la misma cirugía, o en su defecto un hiperparatiroidismo secundario (una causa común es la deficiencia de vitamina D por lo que, para optimizar la absorción oral posoperatoria de calcio, es prudente tratar la deficiencia de vitamina D antes de la intervención quirúrgica).³ Sin embargo, esto no contribuye a una disminución de riesgo de hipocalcemia,¹⁷ según un metanálisis en donde se incluyó a 1079 participantes y se concluyó que la administración preoperatoria de calcio y vitamina D logra tasas, aunque no en forma significativa, más bajas de hipocalcemia sintomática pos-tiroidectomía en comparación con ninguna intervención.¹⁸ Asimismo, la administración a corto plazo de calcitriol no disminuyó la tasa de incidencia de hipocalcemia después de la tiroidectomía, pero acortó su duración.¹⁹

También se ha evaluado el uso de dexametasona como profilaxis para evitar disfonía e hipocalcemia posquirúrgica, ya que reduce la incidencia de parálisis temporal del nervio laríngeo recurrente y el edema posoperatorio. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyeron 192 pacientes, se demostró que una dosis única de 8 mg de dexametasona durante el período preoperatorio fue segura y eficaz para mejorar la hipocalcemia posoperatoria inmediata y transitoria, así como la disfunción temporal de la voz en pacientes sometidos a tiroidectomía.²⁰



Transquirúrgico

La preservación de las cuatro glándulas paratiroides durante la tiroidectomía total es un objetivo quirúrgico de gran importancia, pero lamentablemente no siempre se alcanza debido a varios factores, como la extensión de la enfermedad tiroidea, variaciones anatómicas y la experticia del cirujano.³

La paratiroidectomía accidental aumenta la prevalencia del hipoparatiroidismo permanente hasta un 5-8%.¹ La cirugía de cáncer de tiroides tiene un mayor riesgo de hipoparatiroidismo cuando se realiza una disección de los ganglios linfáticos centrales. Las glándulas paratiroides superiores tienen un riesgo menor de lesión o extirpación involuntaria que las inferiores, ya que la mayoría de las metástasis en los ganglios linfáticos centrales del cuello generalmente se localizan en las áreas paratraqueal y pretraqueal más distales.

Según recomendaciones de la Asociación Americana de la Tiroides (ATA), se debe evaluar la desvascularización de las glándulas paratiroides identificadas y se debe tomar la decisión de realizar autotrasplante de paratiroides para maximizar la cantidad de tejido paratiroideo funcional retenido con el objetivo de evitar el hipoparatiroidismo permanente;³ sin embargo, el beneficio del autotrasplante de paratiroides es cuestionado.¹ Un meta-análisis de 10.531 pacientes concluyó que “el autotrasplante de glándulas paratiroides se asocia significativamente con un mayor riesgo de hipoparatiroidismo posoperatorio prolongado, que, además el número de glándulas trasplantadas, se correlaciona positivamente con la incidencia de hipoparatiroidismo posoperatorio”.²¹

Posquirúrgico

Se debe medir PTH y calcio sérico total y ionizado durante las primeras 24 horas después de la cirugía;^{22,23} las mediciones posquirúrgicas de los niveles de PTH, inferiores a 15 pg/dL, son más sensibles y específicas para predecir

hipocalcemia. De esta manera, esto permite una suplementación temprana selectiva y adecuada para reducir el riesgo de síntomas o complicaciones evitar una estancia hospitalaria prolongada.^{4,22}

La medición posoperatoria de los valores absolutos y las tendencias del calcio como niveles sanguíneos de calcio total o ionizado son la base del seguimiento clínico, junto con los niveles de vitamina D y magnesio.³ La tasa de caída de calcio también es importante: una disminución de 1 mg/dL de calcio durante 12 horas después de la cirugía se correlaciona de forma independiente con el riesgo de hipocalcemia sintomática.²⁴

En cuanto a costos, la cuantificación del calcio ionizado representa mayor gasto versus la medición del calcio sérico total, y aunque el primero es un indicador más sensible para el diagnóstico de hipoparatiroidismo, cualquiera de los dos puede guiar el tratamiento. Por otro lado, se debe medir al menos un nivel de albúmina sérica perioperatoria para permitir el cálculo de calcio corregido.³

Terapéutica

Extraer sangre en las primeras 24 horas después de la tiroidectomía y medir los niveles séricos de: PTH, calcio total y iónico, albúmina;^{1,3,22-24} acorde con los resultados obtenidos, se procederá de acuerdo con los diferentes escenarios (Figura 1).

El tratamiento estándar para el HPPQ permanente son medicamentos orales con calcio (carbonato o citrato; la dosis recomendada de calcio es de 400 a 1200 mg por día de calcio elemental, es decir, de 1 a 2 gramos al día de carbonato de calcio o de citrato de calcio 2000 a 6000 mg por día dividida en 2 a 4 tomas); metabolitos (alfacalcidol: 0,5 a 3 µg/día o calcitriol: 0,25 a 2 µg/día) y vitamina D nativa (colecalfiferol: hasta 2000 UI/día).¹⁶ En caso de requerir calcio intravenoso se realizará con un bolo de 1-2 gramos de gluconato cálcico diluidos en 50 mL de suero glucosado en agua al 5% o suero salino y administrarlo en 10-20 minutos. Es importante

no utilizar la misma vía de infusión de calcio para magnesio, ya que el calcio y el magnesio antagonizan mutuamente sus efectos.

Se debe considerar que el carbonato de calcio requiere un ambiente ácido para disolverse, por lo que los pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones, los pacientes de edad avanzada con aclorhidria y los pacientes con *bypass* gástrico pueden recibir un mejor tratamiento con citrato de calcio, que no requiere un ambiente ácido para su absorción.

Si los síntomas o signos de hipocalcemia progresan a pesar del tratamiento y el calcio sérico permanece < 7 mg/dL, no solo se deben medir y complementar los niveles de calcio, sino también los de magnesio, según sea necesario. Si el magnesio sérico es $< 1,6$ mg/dL en un paciente con función renal normal, la suplementación de magnesio con 400 mg de óxido de magnesio una o dos veces al día puede acelerar la recuperación del calcio y también puede disminuir el estreñimiento co-

múnmente asociado con el reemplazo de calcio en dosis altas.³

Si se desarrolla hipocalcemia sintomática grave a pesar del tratamiento con calcio oral y calcitriol, se debe realizar un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, medir el intervalo QT corregido (QTc) y administrar calcio intravenoso.³ Si a pesar de lo anterior no se logra el control del calcio, se pueden considerar los diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida 12,5 a 50 mg/día) pues aumentan la reabsorción de calcio en los túbulos renales distales, mejoran la retención del calcio que se está suplementando, y reducen la calciuria.³

Si la situación se prolonga por más de seis meses, se denomina hipoparatiroidismo definitivo o permanente, cuyos objetivos del tratamiento y seguimiento son:

- Evitar síntomas de hipocalcemia.
- Sostener la calcemia entre 8-8,4 mg/dL
- Mantener la calciuria, en varones, menor de 300 mg/24 horas, en mujeres menor de 250 mg/24 horas. Si hay hipercalciuria, se

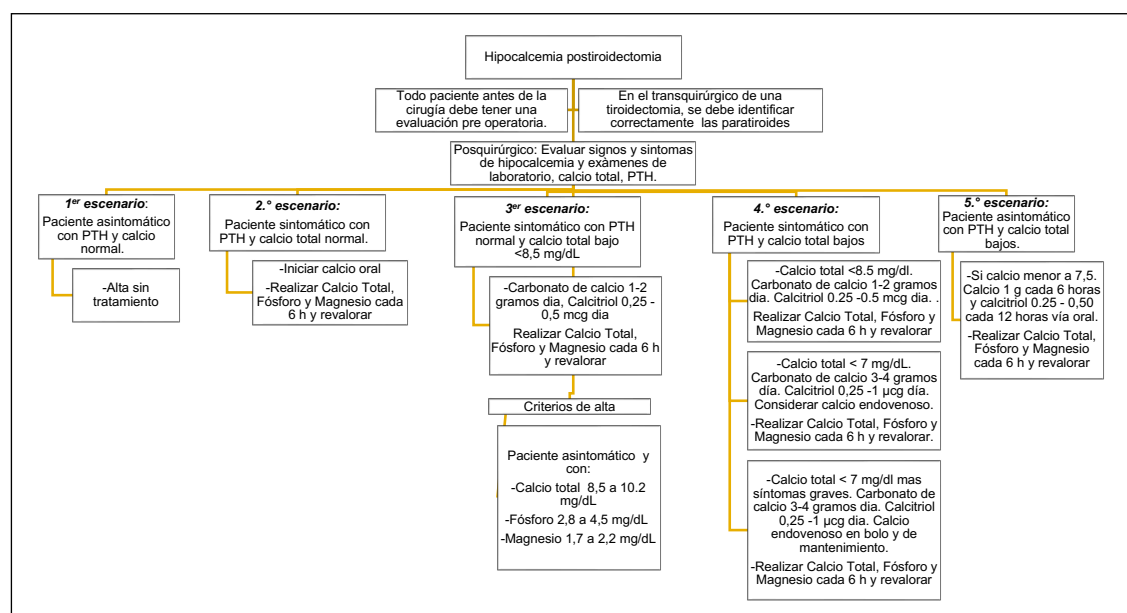


Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de hipocalcemia posterior a tiroidectomía.

Fuente: American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. Elaborada y modificada por los autores.



elegirá dieta hiposódica y baja en calcio, y considerar añadir tiazidas.

- En caso de hiperfosfatemia, considerar disminuir la dosis de calcitriol y aumentar los suplementos de calcio.
- Mantener cifras del producto calcio-fósforo sérico inferiores a 55 mg/dL
- Sostener el magnesio en rango; si existe una deficiencia, suplirla inmediatamente (528 mg/día total magnesiano).
- Procurar que el valor de 25 hidroxivitamina D esté dentro del valor normal o mayor de 20 ng/mL.
- Preservar el bienestar y la calidad de vida.
- Considerar ecografía renal por riesgo de nefrocalcinosis y nefrolitiasis (anual).
- Si existe bioquímica normal o anormal y los pacientes comentan signos y síntomas con alteraciones en la calidad de vida (graves como convulsiones y otros como parestesias, calambres, arritmias cardíacas, ansiedad u obesidad), se considera hipoparatiroidismo crónico no adecuadamente controlado. El uso de análogos de rhPTH (hormona paratiroidea recombinante) es una opción en pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico en tratamiento con calcio y vitamina (tratamiento convencional) que son insuficientes para mantener los valores de calcio y fósforo adecuados.

La experiencia en un hospital de tercer nivel de atención revela la alta incidencia de HPPQ e hipoparatiroidismo transitorio del 70%, del cual el 18% quedó con hipoparatiroidismo definitivo; este dato fue obtenido en el seguimiento a largo plazo de los pacientes

que continuaron su evaluación dentro de la consulta externa de este Hospital (HECAM).

Se presume que dichos datos se deben a la resolución de alta complejidad de esta institución y a la curva de aprendizaje del personal médico quirúrgico y también clínico, ya que la mayoría de los pacientes por consulta externa presentaron bioquímica anormal con síntomas de hipocalcemia, lo que demostró un control poco satisfactorio e inadecuado de la hipocalcemia e hipoparatiroidismo posquirúrgico reflejado por los reingresos hospitalarios en la emergencia.

Conclusión

En conclusión, la presente revisión bibliográfica aporta a la comunidad médica pautas actualizadas sobre el diagnóstico de hipocalcemia posterior a la tiroidectomía, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de estos pacientes y de reducir el riesgo de comorbilidades secundarias.

Contribuciones de los autores: Conceptualización: KJGG; Escritura-Preparación del borrador original/Escritura-Revisión y edición: JCRP, CAPC JEP.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación de este artículo.

Recibido: 29/10/2024

Aceptado: 22/02/2025

Referencias

1. Sitges-Serra A. Etiology and Diagnosis of Permanent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy. *J Clin Med* 2021;10(3):543.
2. Mihai R, Thakker RV. Management of endocrine disease: Postsurgical hypoparathyroidism: current treatments

- and future prospects for parathyroid allotransplantation. *Eur J Endocrinol* 2021;184(5):R165-75.
3. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid* 2018;28(7):830-41.
 4. Chen Z, Zhao Q, Du J, Wang Y, Han R, Xu C, et al. Risk factors for postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2021;49(3):300060521996911.
 5. Lukinović J, Bilić M. Overview of Thyroid Surgery Complications. *Acta Clin Croat* 2020;59(Suppl 1):81-6.
 6. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014;101:307-20. <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>
 7. Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Surgery* 2020;167(1):124-8.
 8. Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2018;105(10):1313-8.
 9. Nagel K, Hendricks A, Lenschow C, Meir M, Hahner S, Fassnacht M, et al. Definition and diagnosis of postsurgical hypoparathyroidism after thyroid surgery: meta-analysis. *BJS Open* 2022;6(5):zrac102.
 10. Daskalaki A, Xenaki S, Lasithiotakis K, Chrysos A, Kampa M, Notas G, et al. Early Postoperative Parathormone and Calcium as Prognostic Factors for Postoperative Hypocalcemia. *J Clin Med* 2022;11(9):2389.
 11. Shuchleib-Cung A, Garcia-Gordillo JA, Ferreira-Hermosillo A, Mercado M. Risk factors for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Cir Cir* 2022;90(6):765-9.
 12. Karadeniz E, Akcay MN. Risk Factors of Incidental Parathyroidectomy and its Relationship with Hypocalcemia after Thyroidectomy: A Retrospective Study. *Cureus* 2019;11(10):e5920.
 13. Azadbakht M, Emadi-jamali SM, Azadbakht S. Hypocalcemia following total and subtotal thyroidectomy and associated factors. *Ann Med Surg* [Internet] 2021 [citado 17 de marzo de 2024];66. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1016/j.amsu.2021.102417>
 14. Spartalis E, Thanassa A, Athanasiadis DI, Schizas D, Athanasiou A, Zografos GN, et al. Post-thyroidectomy Hypocalcemia in Patients With History of Bariatric Operations: Current Evidence and Management Options. *Vivo Athens Greece* 2019;33(4):1373-9.
 15. Cali B, Hasani A, Buffet C, Menegaux F, Chereau N. Is there a relationship between different types of prior bariatric surgery and post-thyroidectomy hypocalcemia? *Gland Surg* 2021;10(7):2088-94.
 16. Melikyan AA, Menkov AV. Postoperative Hypoparathyroidism: Prognosis, Prevention, and Treatment (Review). *Sovrem Tehnol V Med* 2020;12(2):101.
 17. Layegh P, Sajjadi ZS, V Mostaan L, Mohebbi M, Kabiri M, Yaghoubi MA. Preoperative Vitamin.D Status and Post-Total Thyroidectomy Hypocalcemia. *Iran J Otorhinolaryngol* 2024;36(1):343-8.
 18. Alhakami M, Lajdam GB, Ghaddaf AA, Alayoubi S, Alhelali S, Alshareef M, et al. Preoperative Vitamin D and Calcium Administration in Patients Undergoing Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *OTO Open* 2024;8(1):e116.
 19. Sonnenberg S, Scheunchen M, Smaxwil CA, Weih H, Vorländer C, Langer P, et al. Short-Term Hypocalcemia Prophylaxis With Calcitriol Before Thyroidectomy. *Dtsch Arzteblatt Int* 2021;118(47):799-805.
 20. Dhahri AA, Ahmad R, Rao A, Bhatti D, Ahmad SH, Ghufran S, et al. Use of Prophylactic



- Steroids to Prevent Hypocalcemia and Voice Dysfunction in Patients Undergoing Thyroidectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 2021;147(10):866-70.
21. Wang B, Zhu CR, Liu H, Wu J. The effectiveness of parathyroid gland autotransplantation in preserving parathyroid function during thyroid surgery for thyroid neoplasms: A meta-analysis. Kidane B, editor. *PLOS ONE* 2019;14(8):e0221173.
22. Metere A, Biancucci A, Natili A, Intini G, Graves CE. PTH after Thyroidectomy as a Predictor of Post-Operative Hypocalcemia. *Diagn Basel Switz* 2021;11(9):1733.
23. Dugani P, Sharma PV, Krishna SM, Reddy KK. Serum Parathyroid Hormone and Vitamin D Levels as Predictors of Hypocalcemia after Total/ Near Total Thyroidectomy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg Off Publ Assoc Otolaryngol India* 2023;75(3):1502-10.
24. Păduraru DN, Ion D, Carsote M, Andronic O, Bolocan A. Post-thyroidectomy Hypocalcemia - Risk Factors and Management. *Chir Buchar Rom* 1990. 2019;114(5):564-70.

REPORTE DE CASOS / *Case Report*

DENGUE Y OSTEONECROSIS MÚLTIPLE DE MAXILAR Y MANDÍBULA. CASO CLÍNICO

Fabio Sansone¹, Walther D. Zavala^{2*}

¹ Cátedra Estomatología, Universidad de Mendoza. Argentina

² Cátedra Histología, Universidad Nacional Cuyo. Argentina

Resumen

El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos del género *Aedes aegypti* que ha experimentado un importante aumento de incidencia en los últimos tiempos. Este informe presenta un caso inusual de osteonecrosis que afecta tanto a la mandíbula superior como a la inferior en un paciente joven sin antecedentes de exposición patológica o a medicamentos antes de contraer la infección por el virus del dengue.

Al igual que otras enfermedades virales asociadas con la osteonecrosis maxilar, el dengue induce una inflamación endotelial que desencadena una serie de eventos que conducen a la trombosis y necrosis del tejido óseo.

Teniendo en cuenta que el aumento de los casos de dengue está relacionado con el cambio climático, es plausible especular que el dengue será más frecuente en el futuro, además de estar asociado con la osteonecrosis.

Palabras clave: dengue, osteonecrosis, maxilar, endotelitis maxilar.

DENGUE AND MULTIPLE OSTEONECROSIS OF THE MAXILLA AND MANDIBLE: A CASE REPORT

Abstract

Dengue is a viral disease transmitted by *Aedes aegypti* mosquitoes that has recently experienced a significant increase in incidence. This report presents an unusual case of osteonecrosis affecting both the upper and lower jaw in a young patient without a history of pathological or medication exposure before contracting dengue virus infection.

Similar to other viral diseases associated with maxillary osteonecrosis, Dengue induces endothelial inflammation that triggers a series of events leading to thrombosis and necrosis of bone tissue.

Considering that the increase in dengue cases is linked to climate change, it is plausible to speculate that dengue will become more frequent in the future, as well as its association with osteonecrosis.

Keywords: dengue, maxilla, maxillary-endotheliitis.

*Email: wzavala@fodonto.uncu.edu.ar



Introducción

El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos del género *Aedes aegypti*, y su incidencia ha aumentado significativamente en la Argentina. La enfermedad se ha convertido en un problema de salud pública, con brotes recurrentes que afectan a varias provincias del país.

El Ministerio de Salud de la Nación presentó el Informe sobre Epidemiología de la enfermedad por dengue en Argentina: este informe destaca que, en lo que va de 2023-2024, se produjo la peor epidemia de dengue en la Argentina, con más de 135.000 casos de los cuales 248 fueron dengue grave (0,20%) y 79 fallecidos (0,07%). Además se destaca que la circulación del virus continuó sin interrupciones durante todo el año, incluso en invierno, siendo las provincias más afectadas Buenos Aires, Misiones, Corrientes, Chaco, Formosa, Santiago del Estero y Santa Fe, pero también menciona la extensión del virus en regiones impensadas como Cuyo (Mendoza, San Juan, La Rioja) y norte de Patagonia (La Pampa, Neuquén).¹

El virus del dengue pertenece a la familia *Flaviviridae* y existen cuatro serotipos: (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DEN-V 4). La infección con un serotipo, seguida de otra infección por un serotipo diferente, aumenta el riesgo de desarrollar dengue grave.² Los factores individuales de riesgo pueden determinar también la gravedad de la enfermedad e incluyen, además de la infección previa, la edad (menores de 5 y mayores de 65 años), enfermedades crónicas (asma bronquial, inmunosupresión, diabetes) y personas gestantes. En la Argentina, la mayor circulación corresponde al serotipo DENV-2, que representa al menos 7 de cada 10 casos.¹

El dengue puede ser una enfermedad leve o presentarse como dengue hemorrágico grave. Las complicaciones, como la osteonecrosis, se describen excepcionalmente en esta infección vírica.

Pomeranz y cols.³ describieron la osteonecrosis como una condición patológica caracterizada por la muerte del tejido óseo debido a la interrupción del suministro de sangre. Esta condición puede afectar a cualquier hueso, pero es especialmente relevante en zonas con alto contenido de médula ósea, como la cabeza femoral, la tibia y los huesos maxilares.³

Las causas de la osteonecrosis maxilar incluyen la osteonecrosis relacionada con la medicación, la osteonecrosis inducida por la radiación en la cabeza y el cuello, y la osteonecrosis asociada a traumatismos o procedimientos dentales. Además, diversas patologías, como la diabetes y la anemia falciforme, son factores predisponentes y/o concomitantes en casos de osteonecrosis mandibular.⁴

Generalidades del caso clínico

Existen pocas referencias sobre la asociación entre dengue y lesiones necróticas en el tejido óseo maxilar. En este trabajo se presenta un caso inusual de osteonecrosis que afectó simultáneamente al maxilar superior e inferior en un paciente joven sin antecedentes patológicos de infección por el virus del dengue.

Este informe presenta el estudio descriptivo de un paciente que presentaba múltiples fragmentos de tejido óseo necrótico que afectaban tanto al maxilar como a la mandíbula, tras una infección sistémica causada por el virus del dengue.

El tratamiento de las lesiones orales fue realizado por un especialista en estomatología, mientras que el tratamiento inicial de la infección por dengue fue supervisado por un médico clínico.

Para el tratamiento se utilizó un láser de diodo y azul de metileno al 1% como agente fotoactivador.

Antes de la publicación de este estudio, el paciente fue informado sobre la investigación y dio su consentimiento por escrito de acuerdo con la Ley 26742 (P.L.N., Argentina), que se refiere a los derechos del paciente, la historia clínica y el consentimiento informado.

Caso clínico

Un varón de 38 años, oriundo de Mendoza y sin reportes de viajes fuera de la provincia a zonas endémicas en el año previo, ingresó por guardia el 18 de abril de 2024 con diagnóstico de dengue. El paciente no tenía antecedentes médicos significativos y no era fumador. No estaba bajo ningún régimen de medicación aguda o crónica y no tenía antecedentes de alergias antes de la hospitalización.

Presentación clínica

Al admitirse en la unidad hospitalaria de Clínica Médica del Sanatorio Regional Luján de Cuyo, Mendoza, el paciente se presentó con fiebre (38 °C); un examen clínico general reveló parámetros normales, excepto por la presencia de gingivitis oral. Los estudios de imagen, incluyendo tomografía axial computarizada (TAC) torácica, TAC abdominal y ecocardiograma Doppler, arrojaron resultados normales. Los exámenes de laboratorio indicaron leucopenia marcada (1810 leucocitos/mm³), trombocitopenia (75.000 plaquetas/mm³), niveles normales de transaminasas en el hepatograma, pero bilirrubina total elevada (2,38 mg/dL) con predominio de bilirrubina indirecta (0,52/1,86 mg/dL), CPK elevada (368 U/L) y proteína C reactiva elevada (8 mg/dL). La electroforesis de proteínas séricas fue normal. Las pruebas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativas. El estudio serológico para dengue arrojó un antígeno NS1 negativo y positivo para IgM virus dengue.

Durante la hospitalización, el paciente fue tratado con hidratación y paracetamol. Tras permanecer afebril y hemodinámicamente estable y mostrar mejoría en los parámetros de laboratorio, en especial del recuento plaquetario y leucocitario, fue dado de alta cuatro días después.

Seguimiento

En el seguimiento ambulatorio, a seis semanas después del alta, el paciente refirió molestias en la región maxilar, tanto superior como inferior. El examen clínico reveló lesiones inflamatorias atípicas en la mucosa palatina y vestibular del maxilar superior, lo que

motivó su remisión a estomatólogo para una evaluación más exhaustiva.

Hallazgos del examen dental

Un examen exhaustivo de la cavidad oral reveló lo siguiente:

a) Tejidos duros: arcos dentales superior e inferior completos, ausencia de implantes, tratamiento endodóntico o retención de dientes.

b) La mucosa gingival aparecía eritematosa, esponjosa y friable, correspondiendo a cuellos dentales expuestos y acumulación de placa en las secciones posteriores de ambas arcadas dentales (Figura 1). En el maxilar superior emergía una zona de la placa ósea vestibular, que se extrajo con facilidad, dejando un lecho óseo expuesto (Figura 1a). Se solicitaron estudios de imagen y pruebas de laboratorio para determinar la extensión de las lesiones y las posibles etiologías.

Estudios de imagen

Tomografía de haz cónico o TAC 3D Cone Beam. En el corte coronal del maxilar superior se observó osteólisis extensa que comprometía la tabla ósea vestibular del lado derecho. En los cortes sagitales se ve con detalle la desaparición de la cortical ósea y raíces expuestas desde el primer premolar al primer molar. En el maxilar inferior, el corte coronal mostró la desaparición de las tablas óseas vestibulares derecha e izquierda, abarcando la región de premolares y primer molar inferior, así como parte de la cortical ósea en la tabla lingual del lado izquierdo del maxilar inferior (Figura 2).

Evaluación patológica

Se recogieron muestras de tejido óseo (tres fragmentos de tabla vestibular de hueso maxilar) y mucosa gingival y se enviaron para análisis histopatológico y cultivo al laboratorio privado de Anatomía Patológica "Dra. Legas Alejandra y Valdemoros Paula". Las muestras de tejido óseo fueron descalcificadas con ácido nítrico, incluidas en parafina y las secciones coloreadas con hematoxilina-eosina se observaron al microscopio óptico mostrando tejido óseo des-



Figura 1. Múltiples áreas de osteonecrosis (flechas) en el maxilar superior (a-b) e inferior (c-d-e). La fotografía 1a muestra una extensa zona vestibular de ulceración con fondo óseo, sin hemorragia, tras retirar el fragmento óseo necrótico.

vitalizado (necrótico), con ausencia de osteoblastos, osteoclastos y actividad inflamatoria. El tejido gingival mostró signos de hiperqueratosis.

El paciente recibió un tratamiento corto de antibióticos, incluyendo amoxicilina-clavulánico y metronidazol, para prevenir la sobreinfección de las lesiones óseas expuestas en el maxilar superior. Los resultados confirmaron el diagnóstico de necrosis ósea, y los resultados del cultivo fueron inespecíficos. En concomitancia con la terapia antibiótica se inició el tratamiento local de las lesiones necróticas con terapia láser de diodo. Se utilizó un equipo portátil (Therapy EC, DMC®), con una longitud de onda: $808 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$. Además, para potenciar el efecto bactericida de la terapia láser, se realizó fotobiomodulación con longitud de onda: 660 nm

$\pm 10 \text{ nm}$, utilizando azul de metileno 1% como cromóforo. El tratamiento se realizó 2 veces por semana durante 2 meses, lo que produjo una respuesta terapéutica favorable, como se observa en las figuras adjuntas (Figura 3).

Discusión

En cuanto a la localización, la mayoría de los investigadores coinciden en que las lesiones de osteonecrosis se producen con mayor frecuencia en la mandíbula que en el maxilar (65% en la mandíbula, 28,4% en el maxilar, 6,5% tanto en la mandíbula como en el maxilar y 0,1% en otras localizaciones). El caso presentado en este artículo afecta a ambos maxilares, lo cual es una manifestación inusual porque el maxilar es un hueso más

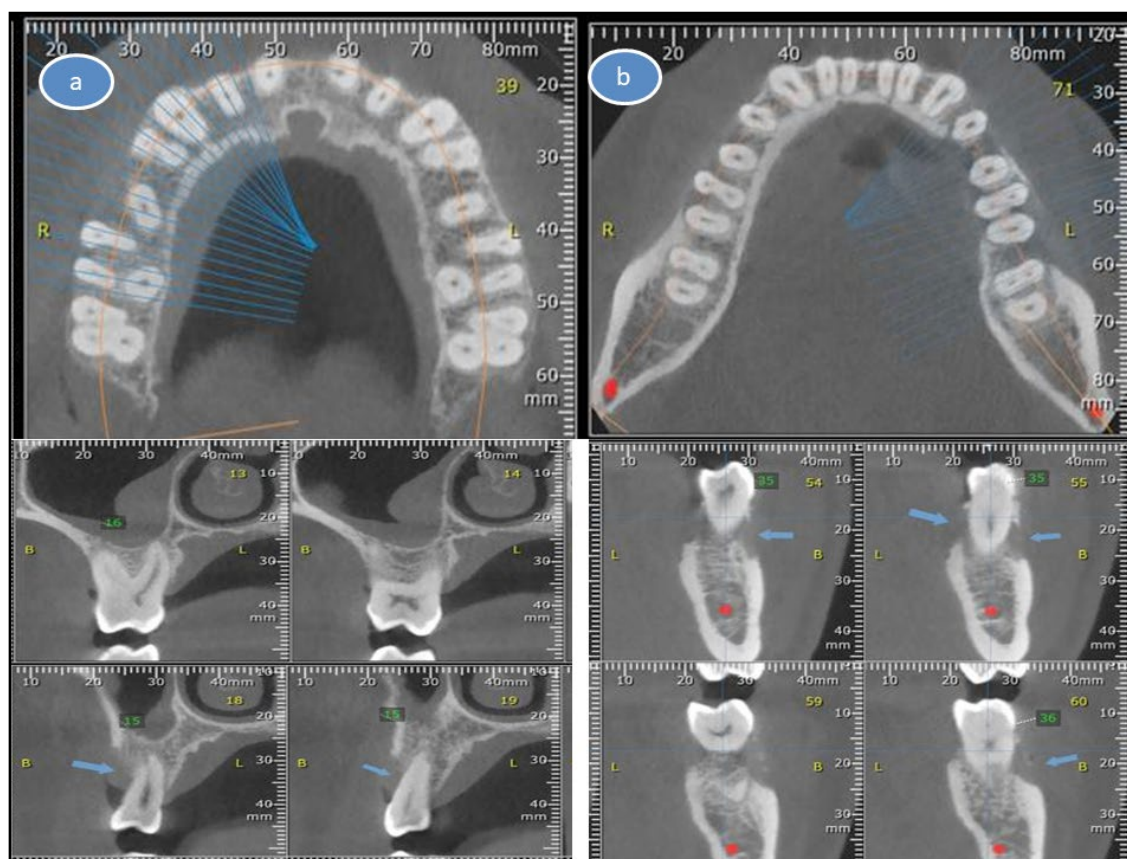


Figura 2. Tomografía computarizada de haz cónico del: (a) maxilar inferior, mostrando en la imagen coronal varios sectores de discontinuidad de la tabla ósea tanto vestibular como lingual, indicativos de osteólisis del hueso alveolar. En los cortes sagitales se ven los detalles del área de osteólisis en la región del hueso alveolar vestibular y lingual, desde el primer premolar hasta la tabla ósea del primer molar izquierdo (flechas azules). En el maxilar superior (b) se observa, en el corte coronal y, con detalle en los cortes sagitales, una extensa zona de pérdida de la tabla ósea vestibular (flechas), correspondientes a la tabla ósea del segundo premolar y primer molar superior derechos. Además aparecen varias áreas de hueso cortical erosionados en la bóveda palatina del mismo lado.

esponjoso y vascularizado que la mandíbula. Esto puede indicar la afectación de múltiples vasos sanguíneos de menor calibre.^{5,6}

Además del dengue, otras enfermedades infecciosas víricas están asociadas a la osteonecrosis ósea. Algunos estudios recientes informaron de casos de osteonecrosis mandibular asociada a la infección por VIH,⁷ junto con varios informes de osteonecrosis maxilar vinculada

a COVID-19.⁸⁻¹⁰ Esta complicación, denominada osteonecrosis mandibular pos-COVID (PCRONJ), suele producirse espontáneamente, como se describe en informes anteriores.

Park¹¹ notificó la aparición de osteonecrosis en el maxilar superior y herpes zóster en una mujer de 73 años, y realizó una revisión bibliográfica, exponiendo que la hipótesis más aceptada con respecto al mecanismo patológico



implicado en el desarrollo de la osteonecrosis es que la inflamación neural causada por el virus del herpes puede inducir vasculitis en los vasos sanguíneos adyacentes.¹¹

La presencia de osteonecrosis maxilar y dengue es una complicación poco frecuente, y la mayoría de los informes describen una inmunosupresión subyacente o una infección bacteriana o fúngica concurrente. Yogesh y cols.¹² presentaron un caso dos meses después de contraer dengue en una mujer de 40 años que presentaba una gran área del maxilar superior con necrosis avascular e infección fúngica.¹²

Indurkar y col.¹³ narran una asociación entre osteonecrosis del maxilar, dengue febril y periodontitis. La osteonecrosis maxilar relacionada con infecciones orales y afecciones periodontales puede contribuir hasta en un 20% a la incidencia de osteonecrosis maxilar.¹³ Del mismo modo, Patil y cols.¹⁴ describen un caso de osteonecrosis extensa en el maxilar superior posterior a dengue;¹⁴ el caso

clínico presentado en este informe tampoco mostró ningún uso de medicamentos o condiciones inmunosupresoras preexistentes antes del inicio de la necrosis ósea maxilar.

Tanto el dengue como las enfermedades víricas antes mencionadas tienen en común que pueden tener un impacto significativo en el endotelio vascular, dando lugar a complicaciones como la trombosis y la disfunción endotelial. La infección vírica puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica que empeora el estado del endotelio.

Malavige y col.¹⁵ describen que la disfunción endotelial que ocurre en el dengue grave conduce a la fuga vascular que se manifiesta 3 a 6 días después del inicio de la enfermedad y se produciría como resultado de mediadores inflamatorios, en lugar de infección del endotelio. Varias citocinas como el factor de necrosis tumoral α , mediadores lipídicos inflamatorios como el factor activador de plaquetas (PAF) y los leucotrienos, están elevados en la infección viral aguda por dengue.¹⁵



Figura 3. Después de 3 semanas. Se observa un área semicircular deprimida del paladar duro donde la cicatrización en curso, tras la aplicación del láser de diodo, ha dejado un lecho reepitelizado sin signos de infección secundaria.

Por otro lado, Wang y cols.¹⁶ explicaron que la infección por dengue desencadena una respuesta inmunitaria en la que se libera una serie de citocinas proosteoclastógenas, como TNF- α , IL-6, RANKL e IL-17, responsables de la activación osteoclástica.¹⁶

Los reportes citados anteriormente puntualizan la relación entre la endotelitis viral y la activación inmunitaria como causa de varias de las complicaciones del dengue incluida la osteonecrosis.

El número de casos de dengue aumentó notablemente en el último año, extendiéndose a regiones como la provincia de Mendoza, Argentina,¹⁷ donde su aparición fue excepcional debido a la proximidad de la Cordillera de los Andes, que tiene un clima seco y un invierno marcado, lo que la hace desfavorable para la presencia del mosquito *Aedes aegypti*. La transmisión del virus se produce principalmente durante los meses cálidos, con un aumento de los casos registrados en verano y principios de otoño. La expansión del dengue en esta región puede atribuirse a varios factores, entre ellos el desplazamiento de personas desde zonas endémicas y, sobre todo, cambios en el clima local que permiten la supervivencia del mosquito vector, facilitando su proliferación y la aparición de casos autóctonos.

Conclusiones

Teniendo en cuenta que el aumento de los casos de dengue está relacionado con el cambio climático, es plausible especular que el número de casos también aumentará, incluso en zonas anteriormente no afectadas, y que la asociación con la osteonecrosis se hará más frecuente. Esto podría situarla junto a otras infecciones víricas, como la osteonecrosis maxilar por endotelitis vírica (ONMEV), como una nueva afección. Sin embargo, se requieren más estudios epidemiológicos para confirmarlo.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Declaración de consentimiento informado del paciente: se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de este informe de caso, incluidas las imágenes que lo acompañan.

Financiamiento: los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación de este artículo.

Recibido: 4/10/2024

Aceptado: 26/02/2025

Referencias

1. Ministerio de Salud de la República Argentina. Boletín Epidemiológico Nacional N.º 695. 2024. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-695-se-10-2024>
2. Anderson JR, Rico-Hesse R. La capacidad vectorial de *Aedes aegypti* está determinada por el genotipo infectante del virus del dengue. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(5):886-92.
3. Pomeranz M, Kessler E, Kessler A. Osteonecrosis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(10):895-906.
4. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1242-50.
5. Aghaloo T, Moy PK. Osteonecrosis of the jaws: a review of the literature. *Oral*



- Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2007;103(1):1-10.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. Osteonecrosis of the jaw: a systematic review and guidelines for diagnosis and management. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(5):1-25.
 7. Gollapudi K, et al. Osteonecrosis of the jaw and its association with antiretroviral therapy in HIV-infected patients: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78(5):825-32.
 8. Khan MA, Rahman T, Rahman SA, et al. Is post-COVID osteonecrosis of the jaw (PCONJ) masquerading as osteomyelitis? A largest unicentric report of 13 cases. *Adv Oral Maxillofac Surg.* 2023;11:100435. doi:10.1016/j.adoms.2023.100435.
 9. Slavkova N, Nedevska M. Aseptic osteonecrosis of the maxilla after severe COVID-19 infection and its treatment. *Radiol Case Rep.* 2022;17(9):3228-32. doi:10.1016/j.radcr.2022.06.009.
 10. Mañón VA, Balandran S, Young S, et al. COVID-associated avascular necrosis of the maxilla—a rare, new side effect of COVID-19. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(7):1254-9. doi:10.1016/j.joms.2022.04.015.
 11. Park K-S. Maxillary osteonecrosis related with herpes zoster: a case report and review of the literature. *Medicina.* 2024;60:883. doi:10.3390/medicina60060883.
 12. Yogesh TL, Jahagirdar A, Jagadeesh RB, Ghosh D. Avascular necrosis of maxilla: a rare case report with a review. *J RGUHS Med Sci.* 2017;7(1):16-20.
 13. Indurkar MS, Sethi R. An unusual case of osteonecrosis of the jaw associated with dengue fever and periodontitis. *Aust Dent J.* 2016;61(1):113-9. doi:10.1111/adj.12308.
 14. Patil PP, Bhavthankar JD, Mandale MS, Humbe JG. Jaw osteonecrosis preceded by dengue fever—possible pathogenetic mechanism. *J Orthop Case Rep.* 2018;8(6):9-12. doi:10.13107/jocr.2250-0685.1234.
 15. Malavige GN, Ogg GS. Patogenia de la fuga vascular en la infección por el virus del dengue. *Inmunología.* 2017;151(3):261-9. doi:10.1111/imm.12748.
 16. Wang J, Zhuang H, Zhang Y, et al. The role of cytokines in the pathogenesis of dengue virus infection. *Cytokine.* 2020;136:155298. doi:10.1016/j.cyto.2020.155298.
 17. Dirección de Epidemiología de Mendoza. Reporte Epidemiológico Anual de Dengue. 2023. <https://www.mendoza.gov.ar/salud/reporte-epidemiologico>.

REPORTE DE CASOS / *Case Report*

LITIASIS RENAL E HIPERCALCEMIA NO DEPENDIENTE DE HORMONA PARATIROIDEA, ASOCIADO A ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA D: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Luisa Plantalech¹, María M. Capotondo², Lidia Ghezzi³, Carlos Scherck²

1. Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

2. Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

3. Sección Nefrología, Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen

En los últimos años se ha descubierto que las mutaciones de CYP24A1 (24 alfa hidroxilasa) promueven exceso de calcidiol y calcitriol por fallo en la actividad catabólica, que se manifiesta por hipercalcemia, litiasis renal y nefrocalcinosis. Esta entidad se denomina hipercalcemia idiopática infantil (HII). Las alteraciones bialélicas son expresiones graves de la enfermedad y se diagnostican en la infancia. Poco se conoce sobre las formas heterocigotas. Se presenta un paciente adulto que ilustra esta alteración.

Un varón de 27 años fue derivado para evaluar la causa de reiteradas paratohormonas (PTH) normales bajas e inhibidas. El paciente presentaba desde los 8 años, litiasis renal bilateral asociada a hipercalcemia, sin respuesta al tratamiento convencional. Se observó persistencia de litiasis, enfermedad renal crónica e

hipercalcemia intermitente. Su madre también presenta hipercalcemia. El examen físico fue normal. Se destacaba en los estudios: hipercalcemia, PTH inhibidas, 25OH vitamina D y 1,25(OH)₂D₃ con valores normales altos, creatinemia incrementada, fosfatemias y fosfatasa alcalina normales. La relación 1,25(OH)₂D₃/PTH estaba elevada (> 40 pmo/L/pmol/L).

Se desestimaron enfermedades granulomatosas y oncológicas por estudios específicos. Se consideró la posible mutación del gen CYP24A1.

El estudio molecular de CYP24A1 mostró mutaciones descritas en HII en: exón 2 variante c.428-430delAAG/alteración p. Glu143del, heterocigota, patogénica y exón 8 variante c.999_1006delCAGTCTAA/p.Ser334Valfs*9, heterocigota posible patogénica. Se asumió que el paciente presenta HII de tipo monoalélico.

*Email: luisa.plantalech@hospitalitaliano.org.ar



Es de interés considerar en el diagnóstico diferencial de hipercalcemias e hipercalcisurias, no dependientes de PTH, las mutaciones de la enzima CYP24A1, que cataboliza los metabolitos

de la vitamina D, calcidiol y calcitriol. **Palabras clave:** mutaciones heterocigotas, CYP24A1, hipercalcemia idiopática infantil, adulto.

RENAL LITHIASIS AND NON-PARATHYROID HORMONE-DEPENDENT HYPERCALCEMIA ASSOCIATED WITH ALTERATIONS IN VITAMIN D METABOLISM: A CLINICAL CASE REPORT

Abstract

In recent years, it has been discovered that mutations in CYP24A1 (24 alpha-hydroxylase) promote an excess of calcidiol and calcitriol due to a failure in catabolic activity, which manifests as hypercalcemia, renal lithiasis, and nephrocalcinosis. This condition is known as Idiopathic Infantile Hypercalcemia (IIH). Biallelic alterations are severe expressions of the disease and are diagnosed in childhood. Little is known about heterozygous forms. This report presents an adult patient illustrating this alteration.

A 27-year-old male was referred for evaluation due to repeated low PTH levels. The patient has had bilateral renal lithiasis associated with hypercalciuria since the age of 8, without response to conventional treatment. Persistent lithiasis, chronic kidney disease, and intermittent hypercalcemia were observed. His mother presented with hypercalciuria. The

physical examination was normal. Highlights of the studies include hypercalcemia, inhibited PTH, high-normal levels of 25OH vitamin D and 1,25(OH)₂D₃, increased creatinine, normal phosphatemia and alkaline phosphatase. The 1,25(OH)₂D₃/PTH ratio was elevated (> 40 pmolL/pmol/L).

Granulomatous and oncological diseases were ruled out by specific studies. The possible mutation of the CYP24A1 gene was considered.

*Molecular study of CYP24A1 showed mutations described in IIH: exon 2 variant c.428-430delAAG / alteration p. Glu143del, heterozygous, pathogenic, and exon 8 variant c.999_1006delCAGTCTAA / p. Ser334Valfs*9, heterozygous, likely pathogenic. It was assumed that the patient presents a monoallelic form of IIH.*

It is important to consider the mutations of the enzyme CYP24A1, which catabolizes the metabolites of vitamin D, calcidiol and calcitriol, in the differential diagnosis of non-PTH-dependent hypercalcemia and hypercalciuria.

Keywords: heterozygous mutations, CYP24A1, Idiopathic Infantile Hypercalcemia,

Introducción

La presencia de hipercalcemia con PTH inhibida representa un desafío diagnóstico. Entre las múltiples etiologías se destacan las alteraciones del sistema de la vitamina D. Es común la intoxicación con vitamina D y, en menor grado, el exceso de producción de calcitriol por granulomas y tumores. La falla del catabolismo de los metabolitos de vitamina D

es una manifestación infrecuente y de reciente reporte en adultos.^{1,2}

En los últimos años se ha descubierto que las alteraciones moleculares del gen CYP24A1 que codifica a la enzima 23,24 hidroxilasa se asocian al exceso de calcidiol y calcitriol debido a la falta de degradación. Esta situación genera hipercalcisuria, hipercalcemia, litiasis, nefrocalcinosis y enfermedad renal crónica.³

La forma bialélica, homocigota, suele ser grave, con riesgo de vida por hipercalcemia. Las formas heterocigotas tienen menor penetrancia y un fenotipo más leve; se manifiestan en etapas más tardías de la vida y se caracterizan por causar problemas renales e hipercalcemia leve. Esta entidad es conocida como hipercalcemia idiopática infantil (HII). La HII fue descrita en la década del 50 por Lightwood, luego de una campaña infantil de tratamiento con vitamina D como prevención de hipovitaminosis, en la cual se desenmascaró una población con hipercalcemia. Como no se conocía la causa, se la denominó hipercalcemia idiopática. En el año 2011, 60 años después de la primera descripción, Schlingmann descubrió que las mutaciones del gen CYP24A1 que codifica la enzima 23,24 hidroxilasa producen exceso de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D₃ por fallo en su degradación (Fig. 1A).³⁻⁵

En 2016, Schlingmann agregó un nuevo tipo de HII, describiendo la disfunción de la enzima por hipofosfatemia. Esta alteración es causada por la pérdida tubular de fósforo debida a la mutación del gen SLC34A1 que codifica al cotransportador Na/Pi 2C. La disminución de la actividad de la enzima 23,24 hidroxilasa se asocia al descenso de FGF23 por hipofosfatemia. Este péptido, con valores séricos normales de fósforo, inhibe la síntesis de calcitriol y estimula la actividad de la 23,24 hidroxilasa (CYP24A1). El fenotipo es similar al arriba descrito, pero está asociado a hipofosfatemia; esta entidad se denomina HII tipo 2 (Fig. 1B).⁶

La hipercalcemia idiopática infantil se observa en 1/33.000 nacidos vivos y se diagnostica al nacer, en la infancia, adolescencia y también en la vida adulta. Se presenta un caso clínico que ilustra esta alteración.⁷

Caso clínico

Un varón de 27 años fue derivado para evaluar PTH inhibidas y reiteradas en el tiempo: PTH: 5/3/10,2 pg/mL. El paciente consultó a los 8 años por hallazgo de litiasis renal

bilateral en una ecografía abdominal realizada por dolores abdominales difusos. Nunca había eliminado cálculos renales. Se detectó hipercalcemia, por lo cual se inició tratamiento con dieta hiposódica e hipoproteica, hidroclorotiazida/amiloride y magnesio.

Se destacaban como antecedentes personales y heredofamiliares: astigmatismo, miopía, cirugía reparadora de tabique nasal. Su madre presentaba hipercalcemia sin litiasis y síndrome de Lynch (cáncer de endometrio). Su padre fue operado de un cáncer de laringe y actualmente cursa enfermedad renal crónica (ERC) inducida por cisplatino. No había antecedentes familiares de litiasis renal.

Al examen físico se constataba: joven adulto varón, sin deformidades somáticas, talla 1,71 metros, peso 68 kg. Dentadura normal.

Se muestran en la tabla 1 los estudios bioquímicos evaluados desde su infancia hasta el presente. Se destacan: hipercalcemia constante a lo largo de los años; hipercalcemia de aparición reciente; calcio iónico elevado en los 2 últimos años. Se asocia con niveles de PTH normales en el rango inferior y descendida desde la infancia, y niveles séricos normales altos de 25OH vitamina D y 1,25(OH)₂D₃. Se constata enfermedad renal crónica en estadio 2 (creatininemia: 1,2-1,3 mg%). El índice 1, 25(OH)₂D₃/PTH es alto (valor hallado: 107,38, valor normal < 40 pmol/L/pmol/L). La fosfatemia es normal (tercil inferior); el ácido úrico plasmático se encuentra elevado. La fosfatasa alcalina siempre se detectó en rangos normales. Los estudios destinados a certificar granulomatosis como la sarcoidosis (enzima de conversión de angiotensina-ECA-) o enfermedades hematológicas (LDH, inmunofijación) hormonas asociadas con hipercalcemia (T3, T4, TSH, cortisol y ACTH) fueron normales.

Se realizaron imágenes renales, ecografía y urotomografía computarizada donde se advertían leve nefrocalcinosis y litiasis y quistes renales (Fig. 2 A-B). Las tomografías computarizadas de tórax y abdomen no evidenciaban

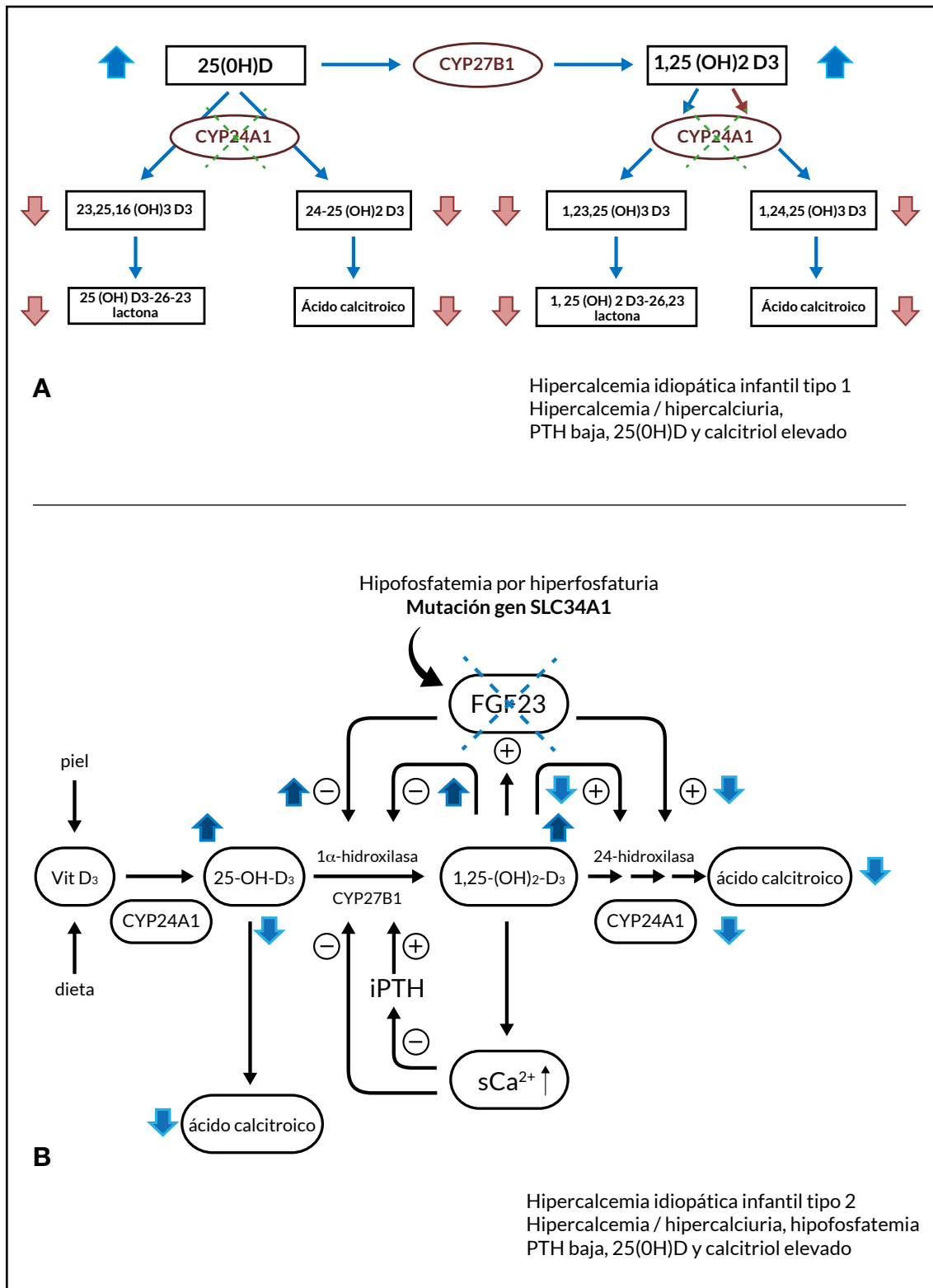


Figura 1. A. Alteraciones metabólicas inducidas por mutaciones del gen CYP24A1 referidas a la hipercalcemia idiopática infantil tipo 1. **B.** Alteraciones metabólicas inducidas por mutaciones del gen SLC34A1 referidas a la hipercalcemia idiopática infantil tipo 2.

masa ocupante ni enfermedades granulomatosas. El centellograma óseo corporal total no mostraba alteraciones. La densitometría ósea de raquis y fémur proximal era normal.

El paciente fue medicado con dosis plenas de tiazidas durante la infancia sin mejorar la hipercalciuria. Presentó a los 13 años crisis de gota, por lo cual se le indicó alopurinol y se descendió la dosis de tiazidas. Fue medicado en el último año con hidroclorotiazida 6,25 mg/día, magnesio, citrato de potasio y alopurinol. Se le efectuó litotricia en 2023 por litiasis en curso. En el último año se advirtió la presencia de calcemias elevadas en todos los controles (10,7-11,3 mg%) (Tabla 1).

Se consideró la posibilidad de alteraciones en el catabolismo de la vitamina D (CYP24A1). El estudio molecular CYP24A1 mostró mutaciones en: A) Exón 2 variante c.428-430delAAG/alteración p.Glu143del/Heterocigota/Patogénico. B) Exón 8 c.999_1006delCAGTCTAA/p.

Ser334Valfs*9/Heterocigota/simil Patogénico. Ambas variantes se han informado en asociación con HII, tanto en estado homocigoto como heterocigoto (Tabla 2).

Se consideró portador de HII de forma leve-moderada, por alteraciones moleculares de heterocigota, inactivante del CYP24A1. Se inició tratamiento con rifampicina con el objetivo de activar la vía alternativa catabólica de la vitamina D: CYP3A4 asociado con ácido ibandronico; esta medicación está destinada a frenar la actividad osteoclástica inducida por el exceso del calcitriol.

El seguimiento fue complicado por la ausencia a las citas; sin embargo, en un estudio realizado en 2024 se observó normalización de calcemia, calcio iónico y PTH. Se advirtió descenso de la calciuria, (aunque aún no se logró su normalización), y cortisol plasmático y ACTH normales.

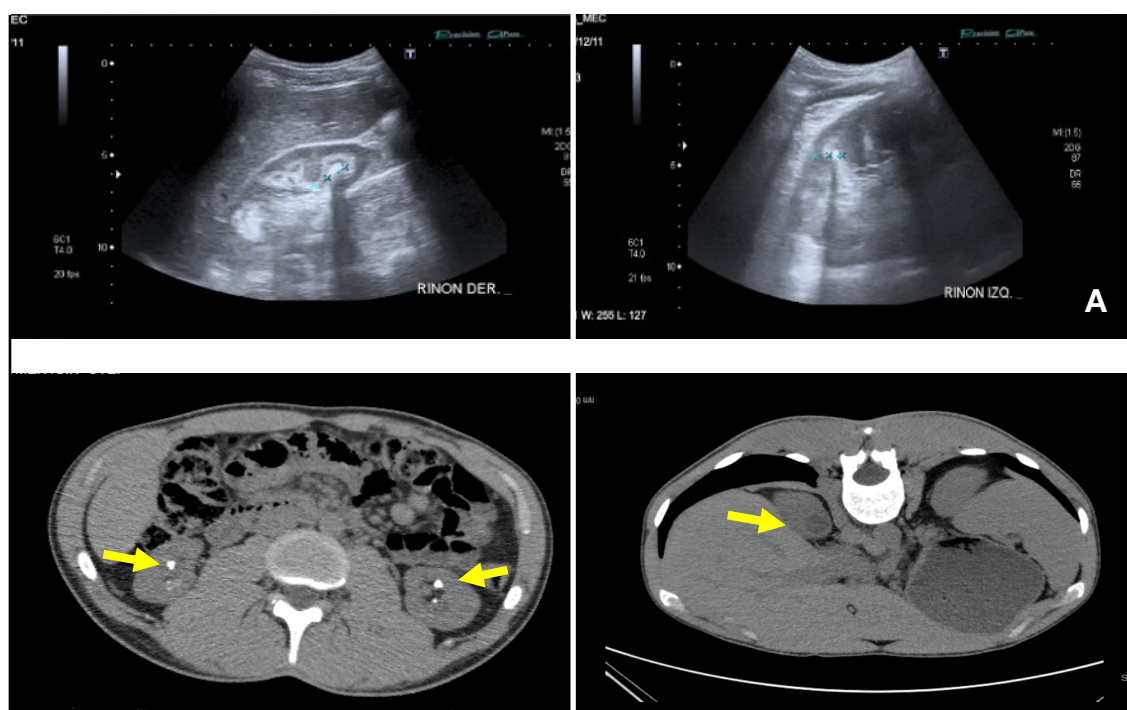


Figura 2. A. Ecografía de ambos riñones donde se advierte litiasis y depósitos de calcio. **B.** Tomografía computarizada de riñones, se advierte litiasis renal (flechas en imagen derecha) y quiste (flecha imagen izquierda).



Tabla 1. Estudios bioquímicos longitudinales de un paciente con alteraciones moleculares de CYP24A1

Parámetro	Valores de Referencia	2004	2012	2020-2021	2022-2023	2024*
Calcemia (mg%)	8,5 - 10,5	9,7 / 9,5	10,4 / 9,8	10,1 / 10,6 / 10,7	11,9 / 10,9 / 10,7	10,2
Calcio iónico (mg/dL)	4,48 - 5,29	-	5,21	5,29 / 5,11	5,56 / 5,68 / 5,44	
Calcio iónico (mmol/L)	1 - 1,35					1,26
Calciuria (mg/24 h)	< 300	350	650 / 700	250 / 350 / 720	457 / 389 / 360	360
Fosfatemia (mg%)	2,5 - 4,5	5,2 / 4,7	3,5 / 4,0	3,5 / 2,9	3,2 / 2,9 / 2,6	2,9
Magnesemia (mg%)	1,7 - 2,2	1,6 / 1,7	1,9 / 1,8	1,7 / 1,8	1,7 / 1,6 / 1,7	1,6
Creatininemia (mg%)	0,5 - 1,3	0,6	1,2	1,3 / 1,4 / 1,29	1,45 / 1,32	1,26
PTH (pg/ml)	14 - 77	15,2	13,3	11 / 3,2 / 5,1	9,2 / 16,1 / 14,3 / 3,3	22,7
25OH Vitamina D (ng/ml)	> 30	62,5	56,3	59,1	53,1 / 47,8	-
1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)	19,9 - 79,0	-	-	-	59	-
Fosfatasa alcalina (UI/L)	30 - 100	130 (160)	80	50 / 60	53 / 48	56
Rel. 1,25(OH) ₂ D ₃ / PTH	≤ 40	-	-	-	107,38	-
ECA (U/L)	22 - 70	-	13	-	23	-

Los valores de: inmunoelectroforesis de proteínas en sangre y orina, tiroxina, tiotropina, cortisol, corticotropina, hemograma, hepatograma, proteinograma, eritrosedimentación son normales.

*Tratamiento: rifampicina 600 mg/día + ácido ibandrónico bimestral.

Tabla 2. Estudio molecular del gen CYP2aA1 en un paciente con hipercalcemia idiopática infantil

Variante	Efecto en la proteína	Cigosidad	Clasificación	Región del gen
c.428-430delAAG	p. Glu143del	Heterocigota	Patogénico	Exón 2
c.999_1006delCAGTCTAA	p.Ser334Valfs*9	Heterocigota	Símil patogénico	Exón 8

Discusión

El caso presentado se caracteriza por litiasis renal, leve nefrocalcinosis con hipercalcemia asociada a múltiples valores séricos de PTH normales bajos o inhibidos y valores normales altos de 25(OH)D de larga data. Se advierten hipercalcemia e insuficiencia renal crónica en los últimos años. En presencia de hipercalcemia es común observar elevación de PTH (hiperparatiroidismo secundario) por pérdida crónica de calcio; sin embargo, en este caso, la PTH -aun con calcemias normales- media en el rango normal inferior o por debajo de este y fue el motivo de la derivación para profundizar el estudio.⁸

La calcemia elevada con PTH normal baja o baja hace sospechar enfermedades oncológicas, granulomatosas, endocrinopatías y uso de determinados fármacos. Aun teniendo en cuenta que la patología mostraba una larga evolución, se iniciaron estudios por imágenes y estudios bioquímicos con resultados normales que descartaban enfermedades granulomatosas, oncológicas y hematológicas (véase Tabla 1). La hipercalcemia inducida por endocrinopatías también fue desestimada. El paciente no recibió vitamina D, vitamina A, litio, teriparatida ni otras medicaciones que favorecieran la hipercalcemia.^{1,9}

El valor normal alto de calcitriol en contexto de PTH inhibida y niveles de 25OH vitamina D normales y elevados para nuestra latitud y ciudad hizo considerar la posibilidad de alteraciones en la degradación de la vitamina D. No disponemos de la medición de los metabolitos de degradación como la 24,25 (OH)₂D₃ o la 1,24,25(OH)₃D₃ para orientar el diagnóstico; sin embargo, el índice 1,25(OH)₂D₃/PTH cuyo valor debe ser inferior a 40, estaba elevado. Esto establece exceso de calcitriol en relación con los niveles de PTH, principal activador de CYP27B1. Se excluyeron las enfermedades que producen calcitriol. Se consideró la posibilidad de un fallo en la metabolización de la vitamina D por mutaciones de CYP24A1 que promueve un exceso de 1,25(OH)₂D₃ y

25(OH) D₃. El estudio molecular de CYP24A1 demostró dos mutaciones heterocigotas, lo que confirmó el diagnóstico de hipercalcemia idiopática infantil tipo 1 heterocigota, monoalélica previamente descriptas.^{10,11}

La HII en sus formas tardías, en general heterocigotas, se expresa por alteraciones renales como la litiasis y la nefrocalcinosis. Nuestro paciente debutó con síntomas inespecíficos abdominales y se constató litiasis renal; actualmente presenta leve insuficiencia renal (ERC grado 1-2), se advierten escasos depósitos renales de calcio e hipercalcemia, esta de aparición más tardía. La enfermedad renal es predominante en relación con el síndrome hipercalcémico que es característico de la forma homocigota. El fenotipo heterocigoto es de reciente observación; el estudio de las mutaciones del gen CYP24A1 facilitó la detección de estas formas clínicas leves y moderadas. Hay publicaciones de casos en la infancia tardía, adolescencia y adultez, que se presentan con litiasis y nefrocalcinosis, con valores normales bajos o inhibidos de PTH, en muchas ocasiones con calcemias normales o solamente presencia de hipercalcemia. El fenotipo es menos agresivo y con un espectro amplio de presentación. Los síntomas y signos pueden pasar inadvertidos. La manifestación renal es la principal causa de consulta o de hallazgos en pacientes asintomáticos evaluados por pesquisa familiar. La herencia es autosómica dominante con una penetrancia variable. En este caso sospechamos que la madre es portadora de la enfermedad por la presencia exclusiva de hipercalcemia sin litiasis. Este tipo de HII moderado tiene como principal órgano blanco el riñón.¹¹⁻¹⁵

Durante el seguimiento del paciente (20 años) se advierte en los primeros años calcemias normales y, en los últimos 5 años, la presencia de hipercalcemia y deterioro de la función renal. Requirió litotricia en 2023 por progresión de la enfermedad. A largo plazo se describen como principales problemas la nefrocalcinosis y la enfermedad renal crónica.



Los trabajos de seguimiento demostraron la presencia de nefrocalcinosis como lesión predominante, y algunos pacientes requirieron trasplante renal; también se observaron manifestaciones extrarrenales como osteoporosis y calcificaciones de la córnea y vasculares.¹⁶

El paciente presenta quistes renales. Esta asociación es común de ver en HII. El trabajo de Hanna¹⁷ demuestra alta prevalencia en HII; es órgano específica y asociada a aumento de calcitriol, hipercalcemia e hipercalcemia. Se presume que la hipercalcemia con la formación de cristales en los túbulos favorece la formación de quistes.

La implicación de los estudios genéticos en pacientes con litiasis renal se ha puesto de manifiesto en los últimos años. En un reciente estudio de Habbitter¹⁸ se demostró que el 15% de los pacientes con litiasis tiene causa monogénica hereditaria; representa el 11,4% de adultos y el 20,8% de niños. Se determinaron 14 genes diferentes, entre otros el CYP24A1 y el SLC23A1.

Se estima una prevalencia de mutaciones de CYP24A1 en 420-1960 por cada 100.000 personas (4 a 20%) como causa de litiasis en la población general. Estos datos son estipulados teniendo en cuenta la patogenidad y frecuencia de las variantes no sinónimas del CYP24A1 informadas en dbSNP (*single nucleotide polymorphism database*). Lenherr-Taube¹¹ observaron, en niños y adolescentes con formas moderadas de HII, un predominio de alteraciones del gen SLC34A1 vs. CYP24A1. La importancia del estudio genético radica en el tratamiento específico.¹⁸⁻²⁰

Se han descrito 41 variantes patogénicas del gen CYP24A1 que se asocian con HII tipo 1; en nuestro caso se observó la presencia de mutaciones heterocigotas en el exón 2 y 8 del gen CYP24A1. Ambas mutaciones aparecen referidas en la literatura: la mutación del exón 2 [variante c.428-430delAAG (p.Glu143del)] es frecuente en la población, representa una alteración tipo "hot spot". Es una variante muy común en pacientes con HII. Fue descrita

por primera vez por Schlingmann³; esta mutación del aminoácido Glu por otro determina un cambio de estructura de la proteína que impide la unión de la enzima al sustrato. La otra variante observada en el exón 8, la mutación: c.999_1006delCAGTCTAA que determina en la proteína (p. Ser334Valfs*9), fue considerada como símil patógeno: esta variante en la forma bialélica fue descrita en una mujer embarazada con un cuadro de hipercalcemia. Las 2 mutaciones se asocian a quistes renales de la médula cortical que el paciente presenta.^{3,7,21}

El tratamiento sugerido consiste en bloquear la síntesis, inhibir la acción del exceso de vitamina D o estimular vías alternativas de la degradación de los metabolitos.

Indicamos baja exposición al sol y uso de pantallas solares, dieta baja en calcio, ácido ibandronico mensual para inhibir el exceso de la osteoclastogénesis inducida por el calcitriol, y asociamos el tratamiento con rifampicina en dosis de 600 mg/día. Se advierte mejora de la calcemia, los niveles de creatinemia y PTH, pero persiste aún la hipercalcemia. El paciente es poco adherente al tratamiento. El tratamiento de HII tipo1 consiste, en primera instancia, en restringir el consumo de lácteos y evitar la exposición solar. Sin embargo, en casos más graves, esto no es suficiente. Varias son las estrategias propuestas por la literatura: bifosfonatos para frenar el remodelado óseo inducido por el exceso de calcitriol; el uso de ketoconazol o fluconazol y glucocorticoides para bloquear la síntesis de 25(OH)D y calcitriol. A largo plazo, estas medicaciones tienen sus inconvenientes. Los bifosfonatos pueden causar fracturas atípicas y osteonecrosis de mandíbula. El ketoconazol y el fluconazol pueden llevar a la insuficiencia adrenal y disminuir la síntesis de hormonas gonadales, mientras que los glucocorticoides generan un síndrome de Cushing.²

Otra estrategia propuesta es la de activar una vía alternativa de degradación de las formas hidroxiladas de la vitamina D mediante el sistema enzimático CYP3A4, que genera

otros productos inactivos (4beta, 25(OH)₂D₃ y 1,23,25 (OH)₃D₃). Esta vía es estimulada por diferentes fármacos, entre otros la rifampicina. Se fundamenta su uso en HII, por la descripción de raquitismo dependiente de vitamina D (25(OH)D no detectable) inducido por la rifampicina en un niño con tuberculosis, debido a la activación de esta vía y en la reciente identificación de una mutación activante en el gen CYP3A4 que determinó una nueva categoría de raquitismo dependiente de vitamina D, el tipo 3. En nuestro paciente iniciamos el tratamiento con rifampicina y advertimos mejora bioquímica.²²⁻²⁶

Conclusiones

Es de interés considerar las alteraciones del catabolismo de la vitamina D por alteraciones moleculares de CYP24A1 en presencia de litiasis, nefrocalcinosis, asociadas con hipercalcemias PTH no dependiente y 25OH vitamina D y 1,25(OH)₂D₃ elevadas o inadecuadamente normales.

La hipercalcemia idiopática infantil en su forma heterocigota es de diagnóstico más tardío y de variada expresión clínica, pero con predominio de la afectación renal; la litiasis y la nefrocalcinosis son los signos clínicos más frecuentes.

Se necesita más experiencia en esta población para determinar si es útil medir rutinariamente las formas hidroxiladas de la vitamina D en pacientes con litiasis renal e hipercalcemia.

El tratamiento de estos pacientes constituye un desafío: la restricción en las dietas ricas en calcio y exposición solar son las primeras medidas; en estados más avanzados varias estrategias se han evaluado: glucocorticoides, fluconazol, ketoconazol y, recientemente, rifampicina, con resultados satisfactorios.

Agradecimientos

Los autores están muy reconocidos al Dr. Michael Levine por ilustrarnos sobre el caso y por permitir el estudio genético, y a la Dra. Susanne Kirwin por realizar el análisis biomolecular del gen CYP24A1.

Nuestra gratitud a las doctoras: Lorena Viale por realizar la extracción del ADN, y a Aída Furci y Diana González por colaborar en la logística.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: noviembre 2024

Aceptado: abril 2025

Referencias

1. Donovan Walker M, Shane E. Hypercalcemia A Review. *JAMA* 2022; 328:1624-36. doi:10.1001/jama.2022.18331 //
2. Schlingmann KP. Vitamin D-dependent Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2021;50:729-42 <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.08.005> endo.theclinics.com 0889-8529/21/a 2021
3. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365:410-21; doi: 10.1056/NEJMoa1103864.
4. Lightwood R. Idiopathic hypercalcaemia with failure to thrive: nephrocalcinosis. *Proc R Soc Med* 1952; 45:401.
5. Stapleton T, Macdonald W, Lightwood R. The Pathogenesis of Idiopathic Hypercalcemia in Infancy. *Am J Clin Nutrition* 1957;5:533-42 doi: 10.1093/ajcn_5.5.533.
6. Schlingmann KP, Ruminiska J, Kaufmann M, et al. Autosomal-Recessive Mutations in SLC34A1 Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:604-14. doi: 10.1681/ASN.201410.



7. De Paolis E, Scaglione GL, De Bonis M, Minucci A, Capoluongo E. Review: CYP24A1 and SLC34A1 genetic defects associated with idiopathic infantile hypercalcemia: from genotype to phenotype. *Clin Chem Lab Med* 2019;57(11): 1650-67 <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1208>
8. Lemoine S, Figueres L, Bacchetta J, Frey S, Dubourg L. Calcium homeostasis and Hyperparathyroidism: Nephrologic and endocrinologic points of view. *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83:237-43, doi: 10.1016/j.ando.2022.05.003.
9. Horowitz M. Non-Parathyroid Hypercalcemia. En: Bilizekian J (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 9th Edition. An Official Publication of the American Society for Bone and Mineral Research. Hoboken, NJ 07030, USA: Wiley; 2019. pp. 639-45.
10. Kaufmann M, Morse N, Molloy BJ, Cooper DP, Schlingmann KP, Molin A. Improved Screening Test for Idiopathic Infantile Hypercalcemia Confirms Residual Levels of Serum 24,25-(OH)₂D₃ in Affected Patients. *J of Bone and Min Res* 2017; 32: 1589-96 DOI: 10.1002/jbmr.3135
11. Lenherr-Taube N, Young EJ, Furman M, et al. Mild Idiopathic Infantile Hypercalcemia-Part 1: Biochemical and Genetic Findings. *J Clin Endoc & Metab* 2021;106: 2915-37.
12. O'Keeffe DT, Tebben J, Kumar R, Singh R, Wu Y, Wermers RA. Clinical and biochemical phenotypes of adults with monoallelic and biallelic CYP24A1 mutations: evidence of gene dose effect. *Osteoporosis Int* 2016;27(10):3121-5. DOI 10.1007/s00198-016-3615.
13. Schlingmann KP, Cassar W, Konrad M. Juvenile onset IIH and CYP24A1 mutations. *Bone reports*.2018;9:42-6. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.06.005>
14. Jacobs TP, Kaufman M, Jones G, et al. A Lifetime of Hypercalcemia and Hypercalciuria, Finally Explained. *J Clin Endoc& Metab* 2014;99:708-12 doi: 10.1210/jc.2013-3802.
15. Cools M, Goemaere S, Baetens B, et al. Calcium and bone homeostasis in heterozygous carriers of CYP24A1 mutations: A cross-sectional study. *Bone* 2015; 81:89-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.06.018>.
16. Gurevich E, Levi S, Borovitz Y, et al. Childhood Hypercalciuric Hypercalcemia With Elevated Vitamin D and Suppressed Parathyroid Hormone: Long-Term Follow Up. *Front Pediatr* 2021; 9:752312. doi: 10.3389/fped.2021.752312.
17. Hanna C, Potretzke TA, Cogal AG, et al. High Prevalence of Kidney Cysts in Patients with CYP24A1 Deficiency. *Kidney Int Rep* 2021; 6:1895-903; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.030>.
18. Halbritter J, Baum M, Hynes AM, et al. Fourteen Monogenic Genes Account for 15% of Nephrolithiasis/Nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:543-51, doi: 10.1681/ASN.2014040388.
19. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, et al. 1,25-(OH)₂D-24 Hydroxylase (CYP24A1) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:649-57. doi: 10.2215/CJN.05360512.
20. Lenherr-Taube N, Furman M, Assor E, et al. Mild Idiopathic Infantile Hypercalcemia—Part 2: A Longitudinal Observational Study. *J Clin Endoc & Metab* 2021;106: 2938-48 doi:10.1210/clinem/dgab432.
21. Woods GN, Saitman A, Gao H, Clarke NJ, Fitzgerald RL, Chi Nai-Wen. A Young Woman with Recurrent Gestational Hypercalcemia and Acute Pancreatitis due to CYP24A1 Deficiency. *J Bone Miner Res* 2016;31:1841-4. doi:10.1002/jbmr.2859
22. Leung C, Warner J, Harris M, Nourse C. Symptomatic Hypocalcemia Secondary to Rifampicin-induced Hypovitaminosis D. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:822-3.
23. Roizen JD, Li D, O'Lear L, et al. CYP3A4 mutation causes vitamin D-dependent rickets type 3. *Clin Invest* 2018; 128:1913-18. <https://doi.org/10.1172/JCI98680>.

24. Hawkes CP, Li D, Hakonarson H, Meyers KE, Thummel KE, Levine MA. CYP3A4 Induction by Rifampin: An Alternative Pathway for Vitamin D Inactivation in Patients with CYP24A1 Mutations. *J Clin Endoc & Metab* 2017; 102(5):1440-6 doi: 10.1210/jc.2016-4048.
25. Lenherr-Taube N, Furman M, Assor E, Thummel KE, Levine MA, Sochett E. Rifampin monotherapy for children with idiopathic infantile hypercalcemia. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076023000560>) *J Steroid Biochem Mol Biol*. Journal homepage: www.elsevier.com/locate/jsbmb <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106301>.
26. Wang Z, Lin YS, Dickmann LJ, et al. Enhancement of Hepatic 4-Hydroxylation of 25-Hydroxyvitamin D3 Through CYP3A4 Induction In Vitro and In Vivo: Implications for Drug-Induced Osteomalacia. *J Bone Min Res* 2013;28: 1101-16 DOI: 10.1002/jbmr.1839.