

Primeras Guías Diagnósticas y Terapéuticas de FASEN

Introducción

Oscar A. Levalle
Coordinador General

La Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) en el año 2006 decidió desarrollar reuniones de expertos con el fin de elaborar recomendaciones para los médicos asistenciales en temas conflictivos de nuestra especialidad, en los aspectos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos de las enfermedades endocrinas.

Más allá de los consensos y guías reconocidos y publicados a nivel internacional, la FASEN consideró que la enorme extensión y variedad geográfica de nuestro territorio, las diferencias étnicas, culturales y económicas, justificaban plenamente establecer normas que contemplaran aquellas diversidades del país.

En el año 2006, tuve el honor de ser designado por la Comisión Directiva como Coordinador General de las reuniones de Consensos. En esa primera etapa, el objetivo fue producir documentos sobre situaciones conflictivas, para lo cual se convocaron profesionales reconocidos por su trayectoria como Coordinadores de cada área, con quienes a la vez se seleccionaron distinguidos Expertos de todo el país. La culminación de la labor desarrollada, fue su difusión a través de la página web de FASEN y su publicación en la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo en tres números especiales, con las conclusiones alcanzadas por coordinadores y expertos luego de una intensa labor de preparación y discusión de los respectivos documentos^(1,2,3).

En el año 2011, esta coordinación creyó oportuno iniciar una etapa superadora donde las afirmaciones volcadas en los documentos no solo expresaran la opinión de los expertos sino que además fueran sostenidas por evidencias clínicas obtenidas de la literatura nacional e internacional. Para ello, se elaboraron las primeras Guías Diagnósticas y Terapéuticas de FASEN que se publican

en el presente número de la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Para su ejecución se han designado como Coordinadores a los Dres. Alicia Gauna (área Tiroides), Ariel Sánchez (área Metabolismo Fosfocálcico) y Hugo Boquete (área Endocrinología Pediátrica) quienes, a su vez, convocaron a un importante número de reconocidos colegas, los que han destinado desinteresadamente largas horas de trabajo para el análisis, redacción, discusión y preparación de los manuscritos que aquí se presentan.

Actualmente, se reconoce que las Guías tienen implicancias médicas y aún legales, por lo cual para el desarrollo de las mismas se siguió un procedimiento riguroso en la selección de la documentación publicada así como en la elaboración de las recomendaciones finales. En particular, se consideró que las presentes Guías debían contar con un panel de miembros no solo líderes en sus respectivas áreas por sus antecedentes académicos sino, además, que no presentaran conflictos de interés. De esa forma, es la intención del presente documento que los endocrinólogos asistenciales encuentren recomendaciones claras, basadas en la mejor evidencia aportada por las investigaciones y que establezcan nítidamente la calidad y fuerza de las recomendaciones.

No obstante, se debe recordar que la medicina basada en la evidencia reconoce dos principios fundamentales: el primero consiste en establecer la jerarquía de los datos obtenidos, con lo cual hay menos posibilidad de desviaciones y de error por el azar. El segundo es que cualquier evidencia aislada nunca es suficiente para tomar una decisión clínica. Por ello, siempre se requiere la integración del conocimiento clínico, las evidencias de las investigaciones aportadas por las Guías y la evaluación de la circunstancia de un paciente en particular.

Para establecer los grados (fuerza de la recomendación) y las categorías (calidad de la evidencia) en los últimos años se han establecido múltiples criterios, sin que exista unanimidad en cuanto a su fortaleza, por lo cual fueron adoptados por diferentes entidades académicas en todo el mundo. Se ha decidido basar este documento, con algunas modificaciones, en el criterio sostenido por el sistema GRADE, adoptado más recientemente por múltiples entidades internacionales⁽⁴⁾. Quiero agradecer en particular al Dr. Claudio González quien desinteresadamente nos capacitó y asesoró para dar los pasos iniciales en esta tarea.

Habiendo cumplido con la publicación de este documento, he manifestado oportunamente a la Comisión Directiva de FASEN que es el momento del recambio en la coordinación de esta actividad, permitiendo así que otros colegas continúen y perfeccionen lo realizado a la fecha.

Finalmente, debo hacer un explícito reconocimiento a los Coordinadores y Expertos quienes

en estos largos años de trabajo fueron los participantes fundamentales de todos los documentos y agradecer profundamente a la actual y previas Comisiones Directivas de FASEN quienes me han respaldado y han depositado su confianza para llevar a cabo esta tarea.

Buenos Aires, mayo de 2013

1. Primer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas, Rev Argent Endocrinol Metab 43; 3:123-173, 2006
2. Segundo Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas, Rev Argent Endocrinol Metab 44; 3:131-200, 2007
3. Tercer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas, Rev Argent Endocrinol Metab 46;4:4-74, 2009
4. A Case for Clarity, Consistency, and Helpfulness: State-of-the-Art Clinical Practice Guidelines in Endocrinology Using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation System. Swiglo B, Murad M, Schünemann H, Kunz R, Vigersky R, Guyatt G, Montori V. J Clin Endocrinol Metab 93:3:666-673, 2008

GUÍA PRÁCTICA DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE SOCIEDADES DE ENDOCRINOLOGÍA

Tratamiento del hipertiroidismo por Enfermedad de Graves en pacientes adultos no embarazadas

Coordinadora: Alicia Gauna

Expertos: Ana Fadel A, Silvia Gutiérrez, Jorge Novelli, Ana M. Orlandi, Roberto Parma, María del Carmen Silva Croome

Colaboradores: Graciela Chebel, Mayra Guardia, Paula Guido, María Gilligan, Miguel Vásquez, Adriana Vázquez

RESUMEN

La tirotoxicosis tiene múltiples etiologías y manifestaciones clínicas, así como distintas opciones terapéuticas. El apropiado tratamiento dependerá de un diagnóstico certero y también de la preferencia y características clínicas de cada paciente individual. En este artículo se describe una guía clínica basada en la evidencia para el tratamiento del hipertiroidismo por Enfermedad de Graves, dirigida a médicos generalistas, clínicos, endocrinólogos y otros especialistas que traten a pacientes con Enfermedad de Graves.

Métodos: El desarrollo de la guía se llevó a cabo por expertos médicos endocrinólogos miembros de la Sociedad filiales de la Federación Argentina de Endocrinología y Metabolismo. El grupo de trabajo conformado examinó la literatura utilizando una búsqueda sistemática en Pubmed y Cochrane. La evidencia recolectada junto con la experiencia y conocimiento de los expertos fue utilizada para el desarrollo de cinco tópicos principales con sus respectivas recomendaciones. La fuerza de las recomendaciones y la calidad de la evidencia que respalda a cada una de ellas fueron clasificadas en forma sistemática por el grupo de expertos y se detalla en el texto.

Resultados: Los cinco tópicos principales desarrollados en esta guía para la Enfermedad de Graves incluyen el tratamiento con *drogas antitiroideas* y sus *efectos adversos*, el *tratamiento con Iodo 131* y el *tratamiento quirúrgico*, así como el *tratamiento adyuvante* con b-bloqueantes, compuestos iodados, corticoides, litio y perclorato.

Conclusiones: Se desarrollaron en total 47 recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Graves hipertiroides. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:107-126, 2013**

ÍNDICE

- I. INTRODUCCIÓN
 - A. Método de desarrollo de la guía
 - B. Clasificación de las recomendaciones
- II. TRATAMIENTO CON DROGAS ANTITIROIDEAS
 - A. Inicio del tratamiento
 - B. Dosis de inicio
 - C. Asociación de hormonas tiroideas al antitiroideo vs. tratamiento único con antitiroideos titulados
 - D. Duración del tratamiento
- III. EFECTOS ADVERSOS DE DROGAS ANTITIROIDEAS
 - A. Monitoreo de efectos adversos mayores
 - 1. Agranulocitosis

- 2. Hepatotoxicidad
- 3. Vasculitis
- 4. Artritis
- B. Monitoreo de efectos adversos menores
 - 1. Reacciones cutáneas
- IV. TRATAMIENTO CON IODO 131
 - A. Preparación del paciente con enfermedad de Graves para recibir Iodo 131
 - B. Administración de Iodo 131
 - C. Paciente con enfermedad de Graves que busca gesta
 - D. Seguimiento post Iodo 131
 - E. Oftalmopatía de Graves y Iodo 131
- V. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
 - A. Preparación de los pacientes con enfermedad de Graves para la tiroidectomía
 - B. Manejo anestésico
 - C. El procedimiento quirúrgico y la elección del cirujano
 - D. Cuidados postoperatorios
 - E. Pacientes con Oftalmopatía
 - F. Manejo de nódulos tiroideos en la enfermedad de Graves
- VI. TRATAMIENTO ADYUVANTE
 - A. β -bloqueantes
 - B. Compuestos iodados
 - C. Corticoides
 - D. Litio
 - E. Perclorato
 - F. Otros
- VII. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

La tirotoxicosis es una condición con múltiples etiologías que cursa con aumento de los niveles circulantes de hormonas tiroideas. El apropiado tratamiento de la tirotoxicosis requiere un diagnóstico etiológico certero. El término hipertiroidismo hace referencia a una forma de tirotoxicosis debido a un aumento en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. La enfermedad de Graves (EG) es la causa más común de hipertiroidismo en menores de 40 años, con predominio femenino y con una prevalencia de aproximadamente 0,1-0,5 % en la población general.

El hipertiroidismo de la EG no tiene un único tratamiento ideal. Existen actualmente distintas opciones terapéuticas con ventajas y desventajas, y a su vez cada una de ellas puede llevarse a cabo con distintas modalidades. Las opciones terapéuticas son el tratamiento médico con drogas antitiroideas

(DAT) y el tratamiento radical quirúrgico o con radioyodo (I^{131}).

Es de elección el tratamiento con DAT en pacientes de inicio, con alta probabilidad de remisión (especialmente mujeres, con enfermedad leve, bocios pequeños, y anticuerpos antireceptor de tirotrófina (TRAb) negativos o títulos bajos) y en los pacientes con oftalmopatía de Graves (OG) activa moderada a severa o en aquellos con contraindicación de radioyodo o cirugía. Es contraindicado este tratamiento en aquellos pacientes con antecedente de reacción adversa mayor a antitiroideos.

El tratamiento con radioyodo es de indicación ante la recidiva del hipertiroidismo, en los pacientes que no cumplen el tratamiento médico o tienen contraindicación de antitiroideos. El I^{131} está contraindicado en embarazo, lactancia y en personas que no puedan cumplir con las normas de seguridad de la radiación.

El tratamiento de elección es quirúrgico ante síntomas compresivos o bocios grandes (≥ 80 g), indicación de tratamiento radical en pacientes con captación baja de yodo radiactivo, ante sospecha o confirmación de enfermedad maligna tiroidea o si coexiste hiperparatiroidismo que requiere cirugía. Es controvertida la elección de cirugía en pacientes con OG activa moderada a severa y está contraindicada en pacientes con comorbilidades que la inhabiliten.

La selección del tratamiento dependerá de múltiples consideraciones, tanto de las características clínicas de los pacientes como de la experiencia del médico tratante. En esta guía se plantearon interrogantes sobre distintas cuestiones de interés para cada tratamiento. Cabe aclarar que no es la intención de la guía reemplazar el juicio clínico y la toma de decisiones personales, o los deseos del paciente o la familia.

I.A. Método de desarrollo de la guía basada en la evidencia

La *Federación Argentina de Endocrinología y Metabolismo* (FASEN) designó un coordinador quien invitó a 6 expertos en el tema para el desarrollo y difusión de la presente guía. Cada experto nombró un colaborador, quienes en algunas situaciones fueron también expertos en el tema. El grupo de trabajo pactó reuniones periódicas en la sede de la *Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo* (SAEM) desde marzo de 2011 hasta septiembre de 2012 para discutir el desarrollo de la guía. Se plantearon cinco tópicos principales y luego se enumeraron preguntas a responder para cada uno de ellos. Se realizó una búsqueda siste-

mática en Pubmed y Cochrane. Se desarrollaron las recomendaciones basadas en la literatura y en la opinión de los expertos.

I.B. Clasificación de las recomendaciones

Esta guía se desarrolló para combinar y clasificar las referencias bibliográficas con la experiencia de los expertos. El grupo de trabajo optó para clasificar a las recomendaciones según el sistema desarrollado por *The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation Group*⁽¹⁾ con modificación en el grado de evidencia según Guyatt G. y colaboradores⁽²⁾. Para clasificar la calidad de la evidencia se tuvo en cuenta el diseño y la calidad del estudio, la consistencia de los resultados, y la veracidad de las pruebas. En la tabla siguiente se describen los criterios para la clasificación.

II. TRATAMIENTO CON DROGAS ANTITIROIDEAS

Óptimamente, el tratamiento debe inducir una cura rápida, fácil, efectiva y permanente de la enfermedad, con baja tasa de complicaciones y, de ser posible a bajos costos. La remisión del hipertiroidismo en pacientes bajo tratamiento exclusivo con propranolol, droga carente de efectos antitiroideos e inmunosupresivos, sugirió que esta remisión podía ser espontánea, pero solo en pacientes con formas más leves de la enfermedad. Si bien un 20-30 % de pacientes pueden entrar en remisión, aun sin el tratamiento específico⁽³⁾, es necesario asegurar el eutiroidismo en el 100 % de los pacientes dado el impacto clínico del mismo.

Tipo de clasificación	Definición de los grados
Fuerza de la recomendación	<p>1: Recomendación fuerte (a favor o en contra) Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias. Los beneficios claramente superan los riesgos (o viceversa).</p> <p>2: Recomendación débil (a favor o en contra) La mejor acción puede diferir según las circunstancias o las características del paciente. Los riesgos y beneficios están muy equilibrados, o es incierto.</p>
Calidad de la evidencia	<p>+++: Calidad alta, evidencia con bajo riesgo de sesgo, como ensayos randomizados controlados que muestran resultados consistentes directamente aplicables a la recomendación.</p> <p>++: Calidad moderada, estudios con fallas metodológicas, que muestran evidencia inconsistente.</p> <p>+-: Calidad baja, serie de casos, u observaciones clínicas no sistemáticas.</p>

En la mayoría de los pacientes la intervención apropiada con antitiroideos conduce rápidamente al eutiroidismo, el cual permanece estable bajo medicación y aún por períodos variables de tiempo luego de suspendidos los mismos. No obstante, en ausencia de tratamientos ablativos, la cura permanente solo puede ser alcanzada en una minoría de los casos. Hay quienes consideran “curación” que el paciente no esté más hipertiroides, incluidos aquellos bajo tratamiento de reemplazo con levotiroxina por hipotiroidismo permanente inducido por el radioyodo o posttiroidectomía casi total. No puede dejar de considerarse que esta situación reemplaza una severa enfermedad por otra, si bien con otras implicancias.

- **Recomendación 1:** Los pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves deben ser tratados con alguna de las siguientes modalidades terapéuticas: drogas antitiroideas, I¹³¹, o tiroidectomía. **1/+ + +**

II.A. Inicio del tratamiento

Como se analizará más adelante, actualmente las drogas de elección son el carbimazol y su metabolito el metil-mercapto-imidazol (MMI) en una equivalencia de dosis de 10 mg a 6 mg respectivamente⁽⁴⁾. La droga a emplear dependerá de la preferencia personal y de la accesibilidad a la misma. En nuestro medio el MMI es el único antitiroideo disponible.

- **Recomendación 2:** El metimazol es el único antitiroideo disponible en Argentina y a su vez es de primera elección en el tratamiento del hipertiroidismo. Por lo cual se debe utilizar en prácticamente todos los pacientes en que se opte por el tratamiento médico. Los pacientes deben ser informados de los efectos secundarios de los fármacos antitiroideos. **1/+ + +**

II. B. Dosis de inicio

Décadas atrás se usaban dosis de 40 a 60 mg/d de MMI⁽⁵⁻¹¹⁾. Dosis más elevadas tienen la ventaja de arribar más rápidamente al eutiroidismo, pero recientemente⁽¹²⁻¹⁸⁾ se describieron mayor número de complicaciones en relación directa con las mayores dosis empleadas.

Si bien las Guías de la *American Thyroid Association (ATA)* y la *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*⁽¹⁹⁾ recientemente publicadas sugieren una dosis inicial de 10-20 mg/d, la experiencia clínica demuestra que las mismas son insuficientes para cierto grupo de pacientes. En

aquellos severamente tóxicos con grandes bocios, oftalmopatía, T3 basal superior a 325 ng/dL⁽²⁰⁾ o elevada por más de 2,7 veces el límite superior normal y/o pacientes provenientes de áreas iodo suficientes⁽²¹⁻²²⁾, el tiempo requerido para alcanzar el eutiroidismo con estas dosis puede ser exagerado. Asimismo, portadores de patologías asociadas capaces de agravarse con la prolongación del estado hipertiroides también podrían beneficiarse con mayores dosis iniciales. Recientemente se ha publicado un metanálisis⁽²³⁾ que halló un incremento del 20 % de la mortalidad en el hipertiroidismo clínico⁽²⁴⁾.

Dosis iniciales más elevadas tienen la ventaja de arribar más rápidamente al eutiroidismo. Algunos ensayos randomizados controlados (RCT) han evaluado la relación entre el tiempo necesario para normalizar hormonas tiroideas en función de la dosis utilizada. Reinwein, en 1993⁽²⁵⁾ había comunicado que el 68 % de los pacientes alcanzaban el eutiroidismo con 10 mg/d de MMI en 3 semanas. Es de hacer notar que la mayoría de los centros incorporados pertenecían a países iodo deficientes o moderadamente iodo suficientes y por lo tanto, más sensibles a la acción de los DAT⁽²¹⁾. Benker y col. (22) en un estudio multicéntrico europeo hallaron que el 40 % vs. el 65 % de los pacientes alcanzaron el eutiroidismo con 10 y 40 mg/d de MMI en 3 semanas y el 78 vs. 93 % luego de 6 semanas, respectivamente. En un estudio sueco prospectivo randomizado, dosis de inicio de 20 mg/d (10 mg cada 12 hs) no permiten alcanzar el eutiroidismo dentro de las 12 semanas en un 14 % de los pacientes. El propiltiouracilo (PTU) en dosis de 200 mg/d resultó aún menos eficaz. En cambio, 22/23 pacientes evolucionaban al eutiroidismo o hipotiroidismo en igual lapso con 30 mg/d de MMI o 300 de PTU divididos en 3 dosis⁽²⁶⁾. Similar porcentaje de falta de remisión a igual período de tratamiento (14 %) fue reportado en un trabajo japonés con 15 mg/d⁽²⁷⁾. Iniciar el tratamiento con metimazol e ioduro de potasio (KI) pareciera acortar el período necesario para alcanzar el eutiroidismo sin inducir resistencia al antitiroideo ni agravar el hipertiroidismo⁽²⁸⁾.

- **Recomendación 3:** Dosis iniciales de 20-30 mg de metimazol diarios suelen ser apropiadas. Dosis más elevadas son necesarias en pacientes severamente tóxicos o con patologías asociadas, mientras que pueden resultar exageradas en casos leves, sobre todo si provienen de áreas iodo deficientes. **2/+ + +**

II.C. Asociación de hormonas tiroideas al antitiroideo vs. tratamiento único con antitiroideos titulados

A fines de los años 70 aparecieron publicaciones que demostraban "in vitro" efectos inmunomoduladores directos de las tionamidas tanto a nivel de inmunidad humoral como mediada por células⁽²⁹⁾; Regresión de timo postratamiento⁽³⁰⁾, descenso de TRAb a lo largo del mismo⁽³¹⁾, disminución de linfocitos T helpers y células T activadas intratiroideas⁽³²⁾, reducción de células NK⁽³³⁻³⁴⁾, de ICAM-1⁽³⁵⁾, interleuquina-2⁽³⁶⁾, interleuquina-6 y sus receptores⁽³⁷⁾, menor expresión de HLA clase II⁽³⁸⁾, aumento de células T supresoras⁽³²⁾ y apoptosis de linfocitos intratiroideos⁽³⁹⁾. A raíz de estas evidencias, surge la hipótesis de que los antitiroideos en altas dosis asociados a hormonas tiroideas para evitar hipotiroidismo iatrogénico, podrían mejorar las tasas de remisión en la enfermedad de Graves. Basándose en ésto, algunos investigadores asociaron T3 al tratamiento con altas dosis de MMI con el objetivo de mantener a la T4 sérica por debajo del límite inferior normal (bloqueo) (5) y obtuvieron una tasa de remisión de 75,4 % vs. 41,6 % con MMI solo. Posteriormente, los mismos autores no hallaron diferencias en las tasas de remisión entre altas y bajas dosis de MMI mientras se mantuviera el bloqueo⁽⁷⁾.

Por otra parte, no hay trabajos "in vivo" que hayan logrado demostrar el efecto inmunomodulador de las tionamidas. Las concentraciones molares alcanzadas "in vitro" son mayores a las logradas "in vivo" con dosis farmacológicas y algunos autores como Volpé⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾ consideran que el eutiroidismo *per se* es el verdadero responsable de regular la respuesta inmune ya que la remisión es independiente del tipo y dosis de droga y el descenso de TRAb sigue al eutiroidismo tanto luego del tratamiento médico como quirúrgico.

En la última década diversas publicaciones sugieren que el tratamiento de la Enfermedad de Graves con antitiroideos en combinación con hormona tiroidea no redundará en mayores beneficios que los observados con regímenes de tratamiento de antitiroideos titulados. Ésto surge de los reportes de similares tasas de remisión a largo plazo con ambos tratamientos y de mayores efectos colaterales en los casos de tratamiento combinado como fue comunicado en un reiteradamente citado metanálisis de P. Abraham publicado en la base de datos Cochrane⁽⁴²⁻⁴³⁾. En realidad, dicho metaanálisis compara RCT de tratamiento combinado a

ALTAS dosis con regímenes de antitiroideos titulados a BAJAS dosis y aun así el único efecto adverso significativamente más frecuente fue el rash. Asimismo, si se excluyen 2 RCT de tratamiento combinado a muy altas dosis: 60 a 100 mg/d (esta última actualmente en desuso) dicha diferencia deja de ser significativa⁽⁴⁴⁾.

No hay RCT con datos comparativos sobre:

- Curso de oftalmopatía
- Calidad de vida
- Costos
- Incidencia de hipotiroidismo intratratamiento
- Variaciones en el peso intratratamiento

En trabajos con menos de dos años de seguimiento la tasa de remisión resultó significativamente mayor en el tratamiento combinado, pero dicha significancia se diluyó en los trabajos con mayor tiempo de seguimiento^(12-15,17,42-43). Ésto sugiere la posibilidad que el tratamiento combinado pueda retrasar la aparición de la recurrencia, situación ventajosa en ciertos casos.

Recientemente, Laurberg⁽⁴⁵⁾ publicó sus observaciones en 108 pacientes con oftalmopatía moderada a severa en tratamiento combinado mayor a 24 meses (4,5 a 9,5 años) y con seguimiento mayor a 2 años. El 90 % de estos pacientes se mantuvo eutiroides con consultas anuales y con escasas fluctuaciones de TSH; ninguno empeoró su oftalmopatía. En 22 pacientes que aceptaron suspender el tratamiento luego de 6 años (los restantes no lo hicieron, lo cual habla de una buena adherencia), solo el 10 % recayó a los dos años y no empeoraron la oftalmopatía.

Otro reciente trabajo observacional⁽⁴⁶⁾ se realizó en pacientes con severa oftalmopatía bajo tratamiento combinado –dosis fijas de MMI (30 mg) y T4– en forma sostenida hasta la finalización de los tratamientos específicos de la oftalmopatía. En este estudio, se incluyeron 73 pacientes tratados durante 2 a 11 años (X = 3,4 años) con 1-14 años de seguimiento; se obtuvo una tasa de remisión del 63 % y sin agravamiento de la oftalmopatía, aún en los que recibieron radioablación.

Actualmente uno de los objetivos principales del tratamiento combinado apunta quizás a la sustentabilidad del eutiroidismo⁽⁴⁵⁾ de manera tal de evitar fluctuaciones en la función tiroidea, reduciendo el número de consultas y determinaciones hormonales. Debería ser tenido en cuenta en aquellas situaciones en que se desea evitar un ascenso de TSH como es el caso de los pacientes que presentan oftalmopatía activa moderada a severa

o cuando se opta por un tratamiento prolongado con antitiroideos, ya sea por elección del paciente o por inaccesibilidad al radioyodo o cirugía.

- **Recomendación 4:** Ante la falta de evidencia a favor de la superioridad de uno u otro esquema terapéutico (titulado o combinado) en relación a la tasa de remisión, queda a criterio del médico tratante emplear aquel con cuyo manejo tenga mayor experiencia. Debe considerarse que en casos de oftalmopatía moderada a severa y en pacientes inestables, el tratamiento combinado puede ofrecer ventajas. **2/+**

II.D. Duración del tratamiento

Se considera que un paciente se encuentra en remisión si presenta valores normales de TSH, T4 y T3 por un año luego de discontinuar el tratamiento con drogas antitiroideas. La tasa de remisión varía considerablemente según las áreas geográficas. En EE.UU. aproximadamente un 20-30 % remiten después de 12-18 meses de tratamiento⁽⁴⁷⁾. La tasa de remisión reportada en Europa y Japón es más elevada. En un estudio a largo plazo europeo se evidenció una tasa de remisión de 50-60 % después de 5-6 años de tratamiento⁽⁴⁸⁾. Se describió una menor tasa de remisión en varones, tabaquistas (especialmente hombres), y aquellos con grandes bocios (≥ 80 g)^(18, 49-52). Niveles persistentemente elevados de TRAb y la presencia de flujo tiroideo aumentado por ecografía doppler, también se asocian a mayores tasas de recaídas^(52, 53-55), debiendo estos pacientes ser evaluados en forma más frecuente cuando se discontinúa el tratamiento con drogas antitiroideas. Inversamente, los pacientes con enfermedad moderada, bocios pequeños y TRAb negativos tiene una tasa de remisión mayor al 50 %, siendo las DAT potencialmente más favorables en este grupo de pacientes⁽⁵⁶⁾.

El metanálisis de P. Abraham⁽⁴²⁻⁴³⁾ sostiene que prolongar la terapia más allá de 12-18 meses no aumenta la tasa de remisión luego de la suspensión del tratamiento⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾. Sin embargo, recientes publicaciones^(48, 59-61), comunicaron mayores tasas de remisión luego de tratamientos prolongados. Un trabajo retrospectivo de un grupo italiano⁽⁴⁸⁾ comunicó la evolución de 207 pacientes mayores de 35 años tratados con dosis decrecientes de MMI (dosis iniciales: 15-30 mg/d) que alcanzaron el eutiroidismo bajo 5 mg/día dentro de los 18 meses. Ochenta y seis de 115 pacientes (74,8 %) tratados durante una media de 53,4 meses con 2,5-5 mg/d permanecieron eutiroides vs. 52 de 92 (56,5 %) que suspendieron el tratamiento de 5 mg/d antes de los 15 meses y recidivaron con una media de 25,4 meses después. En los menores de 35 años prolongar el tratamiento por más de 15 meses empleando las mismas dosis de MMI no redundó en menor tasa de recurrencia.

Las guías de la Asociación Japonesa de Tiroides del año 2006⁽⁶³⁾ recomiendan suspender el tratamiento antitiroideo luego de un período mínimo de 3-6 meses de eutiroidismo bajo dosis de MMI de 5 mg/día por medio. Konishi y col.⁽⁶⁰⁾ trataron de evaluar si mejoraba la tasa de remisión con la prolongación de dicho período y observaron una diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de remisión de pacientes tratados por 19 meses o más vs. los que recibieron tratamiento por seis meses o menos.

Por su parte Azizi⁽⁵⁹⁾, evaluó comparativamente diversas variables (episodios de disfunción tiroidea, lípidos, densidad mineral ósea y deoxipiridinolina, ecocardiograma y doppler, costos, score de calidad de vida y psicológicos) en pacientes recidivados bajo tratamiento prolongado con dosis de MMI de 2,5-10 mg/d vs. pacientes bajo T4 por hipotiroidismo postdosis terapéutica de I¹³¹, durante 10 años. Observó diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que sufrieron hipotiroidismo, hipertiroidismo, dislipidemia al final del tratamiento y costos insumidos a favor del grupo mantenido con antitiroideos. Si bien el número de pacientes es de 26 y 25 para el grupo de MMI y T4 respectivamente, el período de observación fue prolongado.

La normalización definitiva de la función tiroidea en ausencia de todo tratamiento es una meta difícil de alcanzar con cualquiera de las tres modalidades terapéuticas disponibles: antitiroideos, radioyodo o cirugía y la morbilidad de estos dos últimos puede igualar o superar a la del tratamiento prolongado con antitiroideos^(20,59).

El momento óptimo para la suspensión del tratamiento con antitiroideos es difícil de determinar ya que no existen parámetros precisos predictivos de remisión^(18,53-54). La negativización de TRAb al final del tratamiento sería el mejor parámetro de ellos, sin embargo según analizan Feldt-Rasmussen y col. en su metanálisis⁽⁶²⁾ un 25 % de pacientes TRAb positivos remitieron mientras que el 25 % de aquellos con TRAb negativos, recidivaron, evidenciando la relativamente baja efectividad para ser utilizado aisladamente como predictor de remisión

- **Recomendación 5:** Si el metimazol es elegido como tratamiento primario de la enfermedad de

Graves, el medicamento no debe ser administrado por menos de 6 meses y puede suspenderse en aproximadamente 12-18 meses. Un tratamiento más prolongado puede inducir mayor tasa de remisión. **2/+ +**

- **Recomendación 6:** Antes de suspender el metimazol, se sugiere la medición de los niveles de TRAb, ya que valores elevados se asocian con mayor riesgo de persistencia de la enfermedad. **2/+ +**
- **Recomendación 7:** Si un paciente con enfermedad de Graves desarrolla hipertiroidismo después de completar un curso de metimazol, se debe considerar el tratamiento con yodo radiactivo o tiroidectomía. Un segundo curso de tratamiento con metimazol no debe ser descartado en pacientes con bajos requerimientos, pero que no remitieron y prefieren esta modalidad terapéutica o tienen contraindicaciones para el tratamiento radical. **2/+ +**

III. EFECTOS ADVERSOS DE DROGAS ANTITIROIDEAS

Las drogas antitiroideas se asocian con una variedad de efectos adversos, los cuales se dividen en “menores” y “mayores” según la gravedad de las complicaciones y/o del riesgo de vida^(63,64).

Los efectos “menores” ocurren en aproximadamente el 5 % de pacientes tratados, con igual frecuencia para todas las tionamidas⁽⁶³⁾. Ante la aparición de alguno de ellos, los mismos pueden

resolverse con la administración de un antialérgico, mientras la terapia puede ser continuada⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

Dentro de los efectos “mayores”, la agranulocitosis, es el más temido, siendo su ocurrencia de aproximadamente de 0,35 a 0,5 % en grandes series de pacientes tratados⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾. La mayoría de los casos de agranulocitosis se presentan en los primeros dos a tres meses de tratamiento anti-tiroideo^(68, 70-71), siendo más frecuente ante dosis mayores del fármaco^(68,71) y en pacientes de mayor edad⁽⁶⁷⁾. El mayor riesgo de los primeros meses de tratamiento se mantiene con cada nuevo inicio de tratamiento⁽⁶⁶⁾.

La hepatotoxicidad es otro de los efectos adversos “mayores”, cuya frecuencia estimada se encuentra entre el 0,1 al 0,2 %⁽⁶³⁾, evento que puede desarrollarse en los tres primeros meses de tratamiento y que cursa con laboratorio demostrativo de injuria hepatocelular⁽⁷²⁾.

Respecto a la vasculitis (el 3^{er} efecto adverso mayor), se encuentra más relacionado con el PTU que con el MMI⁽⁷³⁾.

Los efectos adversos de las DAT están subestudiados y la falta de bases de datos sobre estudios prospectivos, randomizados, impide cualquier comparación de estos fármacos⁽⁷⁴⁾.

III.A. Monitoreo de efectos adversos mayores

III.A.1 Agranulocitosis

Considerando que no hay consenso sobre la utilidad del monitoreo periódico de glóbulos blancos para predecir el inicio temprano de una reacción adversa a la medicación antitiroidea; una vez iniciado el tratamiento antitiroideo, ¿cuál es la utilidad de realizar hemograma de rutina en las primeras fases del mismo?.

Existen una buena cantidad de trabajos en la literatura que evalúan en forma retrospectiva la aparición de agranulocitosis en pacientes bajo drogas antitiroideas, algunos de ellos con escaso número de pacientes^(70,75,76) y otros con grandes poblaciones de más de 5000 enfermos^(67,68). No pueden dejar de mencionarse las experiencias de Tajiri y col.⁽⁶⁶⁾ y de Watanabe y col.⁽⁶⁹⁾ con más de 30.000 y 50.000 pacientes respectivamente.

En casi todas las series analizadas, la cuenta de blancos se realizó en forma basal y rutinariamente cada 1 a 2 semanas previo al diagnóstico de agranulocitosis⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. La mayoría de los autores consideró que la aparición de este fenómeno es rápida y que una leucopenia no necesariamente indica evolución a agranulocitosis. La misma se desarrolló entre 2-20 semanas luego de iniciado el

TABLA I. Efectos adversos de las tionamidas (Adaptado de Cooper D) (65)

Efectos adversos	Frecuencia (%)	Droga responsable
MENORES		
Reacciones en piel	4-6	MMI y PTU
Artralgias	1-5	MMI Y PTU
Gastrointestinales	1-5	MMI y PTU
Sabor u olfato alterado	0,3	MMI
Sialoadenitis	Muy rara	
MAYORES		
Poliartritis severa	1-2	MMI y PTU
Agranulocitosis	0,1-0,5	MMI y PTU
Anemia aplásica	Rara	
Vasculitis	rara	
Hepatitis severa	0,1 - 2	PTU (dosis altas)
Colestasis	rara	MMI

tratamiento. La realización del hemograma basal, así como el control periódico en las primeras fases de la terapia antitiroidea, no sirvió para prevenir o predecir la aparición de este evento^(66-68,70,71).

Existe consenso en que un control basal de glóbulos blancos debería realizarse, pero la mayoría de los expertos no recomienda monitoreo de rutina de los granulocitos durante el tratamiento. Los pacientes deberían ser instruidos de suspender la medicación y requerir atención médica urgente si desarrollan fiebre o dolor de garganta, los cuales son los síntomas más frecuentes de posible agranulocitosis^(65-67,69-70,77).

- **Recomendación 8:** Recomendamos efectuar hemograma basal y destacamos la necesidad de realizar hemograma urgente y suspensión inmediata de metimazol ante la aparición de síntomas de agranulocitosis (fiebre y/o dolor de garganta). **1/+++**

III. A. 2. Hepatotoxicidad

Si bien la hepatotoxicidad es bien conocida por el uso del PTU, ¿Existe fuerte evidencia de que el MMI no la produzca y podría ser usado ante aparición de este efecto adverso?

La hepatotoxicidad por PTU se puede presentar con una hepatitis leve, con ligera elevación de las transaminasas hasta una necrosis hepática masiva, evidenciable por biopsia y pudiendo requerir un trasplante hepático⁽⁶⁵⁾. Es identificada como la tercera causa más frecuente de trasplante hepático inducida por fármacos en los Estados Unidos⁽⁷⁸⁾. Recientemente la FDA alertó sobre su uso, dado el creciente número de casos de hepatitis fulminante⁽⁷⁹⁾.

Los niños en tratamiento con PTU, presentan una tasa de insuficiencia hepática 17 veces superior con respecto a los no expuestos⁽⁸⁰⁾.

No hay claros lineamientos respecto al uso del MMI en caso de disfunción hepática. En una revisión de la literatura se registran varios trabajos que reportan la descripción de la aparición de ictericia y prurito con este agente terapéutico⁽⁸⁰⁻⁸⁶⁾.

En las experiencias de Casallo Blanco S y col.⁽⁸¹⁾, Majeed M y col.⁽⁸⁴⁾, Zhang M y col.⁽⁸⁵⁾ y Gallelli L y col.⁽⁸⁶⁾, todos los pacientes tenían pruebas de función hepática previas al inicio del tratamiento; mientras que en los reportes de Mikhail N⁽⁸⁷⁾, Ramos-Bonner LS⁽⁸³⁾ y Majeed M⁽⁸⁴⁾ no se hace mención de este estudio. Los síntomas más frecuentemente mencionados en los trabajos fueron: ictericia, prurito, coluria, acolia, fiebre y

debilidad generalizada. Las pruebas de función hepática estaban alteradas (TGO, TGP, FAL, Bilirrubina total y conjugada) en grado diverso según las experiencias. La biopsia hepática, cuando fue realizada mostró signos de colestasis intrahepática. Las alteraciones aparecieron entre 2 a 4 semanas de iniciado el tratamiento y se observó retraso en la normalización de la función hasta 8 semanas de suspendido el antitiroideo^(65,81,82).

Si bien es conocida la hepatotoxicidad del PTU, existen varios reportes en la literatura de casos provocados por MMI. El estudio de la función hepática, durante el seguimiento, puede ser útil, pero no se considera necesario hacer un seguimiento de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con metimazol en virtud de la baja calidad de la evidencia.

- **Recomendación 9:** Se debe alertar al paciente sobre la aparición de síntomas tales como fiebre, dolor abdominal, coluria y/o acolia ante los cuales debe consultar al médico tratante. Sugerimos realizar un estudio basal de función hepática, sin necesidad del seguimiento rutinario con hepatograma durante el tratamiento con metimazol. **2/+**

III. A. 3. Vasculitis

Existen escasas referencias de Vasculitis asociada a drogas antitiroideas y es considerado un efecto adverso muy raro. Por otra parte, está mayormente ligado al uso de PTU, como lo demuestra una revisión de Gunton y col.⁽⁷³⁾ de 1999. En ella, sobre 27 casos presentados, el PTU estuvo implicado en el 82 %. El anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) positivo se observó en más del 80 % de los pacientes afectados. El tratamiento debió ser suspendido y el agregado de esteroides y/o ciclofosfamida dependió de la gravedad del cuadro.

Más recientemente se mostró que pacientes tratados con PTU desarrollaron Anticuerpos antimieloperoxidasa (MPO) - ANCA en un 25 % respecto del 3,4 % de los tratados con MMI. En esta serie, si bien hubo una alta prevalencia de ANCA (+), el desarrollo de vasculitis ANCA (+) fue excepcional⁽⁸⁸⁾.

- **Recomendación 10:** La vasculitis y/o la aparición de ANCA + están más relacionadas con el uso de propiltiouracilo, y su aparición bajo tratamiento con metimazol es excepcional. Se recomienda la suspensión del fármaco antitiroideo. **2/+**

III. A. 4. Artritis

Con respecto a la artritis, en una revisión de la literatura, Bajaj y col. describieron 21 casos de artritis bajo tionamidas, las cuales se desarrollaron en número equivalente con PTU y/o MMI. Este efecto adverso apareció en los primeros dos meses de tratamiento antitiroideo, en la mayoría de los casos en pacientes bajo altas dosis de DAT y se evidenció una fuerte reacción cruzada⁽⁸⁹⁾.

- **Recomendación 11:** La artritis es un efecto adverso ligado casi indistintamente al uso de propiltiouracilo y/o metimazol. Presenta una fuerte reacción cruzada y es necesaria la suspensión del antitiroideo. **2/+**

III.B. MONITOREO EFECTOS ADVERSOS MENORES

III.B.1 Reacciones cutáneas

Ante la persistencia de efectos adversos menores, ¿existe evidencia que recomiende cambiar de estrategia terapéutica?. La mayoría de los efectos adversos menores se resuelve espontáneamente, con la disminución de la droga o con el agregado de antihistamínicos. Las reacciones cruzadas se reconocen hasta en 50 % de los pacientes, por lo que de persistir las mismas debería pensarse en tratamiento definitivo con I¹³¹ o cirugía⁽⁶⁵⁾.

Dada la falta de estudios con baja o muy baja calidad de evidencia, se recoge información inconsistente o incompleta proveniente de opiniones de expertos en revisiones sistemáticas

- **Recomendación 12:** Las reacciones cutáneas leves pueden tratarse con antihistamínicos sin suspender el antitiroideo. Ante la persistencia de los efectos secundarios se sugiere el cese de la medicación y el cambio a yodo radiactivo o cirugía. **2/+**

IV. TRATAMIENTO CON IODO 131

El I¹³¹ es utilizado desde hace más de 6 décadas⁽⁹⁰⁾, ha demostrado ser clínicamente exitoso, seguro y de bajo costo-beneficio. En 1991, una encuesta efectuada entre los miembros de las Asociaciones de Tiroideólogos de América del Norte, Europa y Japón, demostró que el uso del radioyodo es más popular en América del Norte con un 69 % de especialistas que recomiendan este tratamiento como primera opción en la Enfermedad de Graves típica, mientras que en Europa lo indican el 22 % y solo

el 11 % en Japón⁽⁹¹⁾. Es administrado oralmente en dosis única de Ioduro de sodio marcado con I¹³¹ en forma líquida o en cápsula.

Existen contraindicaciones absolutas para su utilización: embarazo, lactancia, coexistencia de cáncer tiroideo o sospecha del mismo, pacientes que no puedan cumplir las medidas de seguridad y pacientes con intención de embarazo en los próximos 6-12 meses.

IV.A. Preparación de los pacientes con enfermedad de Graves para el tratamiento con I¹³¹

Establecido el diagnóstico de enfermedad de Graves debemos realizar varios pasos indispensables para un adecuado tratamiento:

- Efectuar una captación y centellograma con I¹³¹ para poder calcular la actividad a administrar
- En la mujer en edad fértil descartar embarazo (subunidad B-HCG).
- Explicar al paciente qué tratamiento se le va a realizar, ventajas e inconvenientes, posibilidad de evolución de la enfermedad por sí misma al hipotiroidismo o como consecuencia del tratamiento con radioyodo, así como la posibilidad de recidiva del hipertiroidismo
- Indicaciones de aislamiento y de contracepción por el término de 6-12 meses.
- Firma del consentimiento para realizar el tratamiento.

Se han descrito casos de exacerbación del hipertiroidismo luego de la administración de una dosis terapéutica de I¹³¹ causados por la interrupción o liberación a la circulación de la hormona tiroidea almacenada en el tirocito. Con la administración de beta bloqueantes se consigue una rápida mejoría de los síntomas y signos derivados de la actividad adrenérgica sin modificar el curso de la enfermedad. Su utilización puede preceder, acompañar y aún mantenerse luego de la administración del I¹³¹.

Puede considerarse el uso de MMI antes y/o después del I¹³¹ especialmente en pacientes añosos, hipertiroideos severos, y con comorbilidades. Éstos tienen mayor riesgo de complicaciones al exacerbarse el hipertiroidismo luego de la administración de la dosis terapéutica de I¹³¹ (fibrilación auricular, fallo cardíaco, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, infecciones, descompensación de diabetes y enfermedades cerebro-vasculares y respiratorias)

- **Recomendación 13:** Los pacientes con enfermedad de Graves sintomáticos o que están en

mayor riesgo de complicaciones ante la exacerbación transitoria del hipertiroidismo, deben ser tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos antes de la terapia con radioyodo. **1/+**

- **Recomendación 14:** El pretratamiento con metimazol previo a la terapia con radioyodo para la enfermedad de Graves debe ser considerado en pacientes que están en mayor riesgo de complicaciones (pacientes con hipertiroidismo severo, añosos o con comorbilidades). **1/+**

IV.B. Administración de I¹³¹

La dosis ideal es aquella dosis de I¹³¹, que lleva rápidamente el eutiroidismo, evitando el hipotiroidismo. Sin embargo, en casos de reacciones adversas a los antitiroideos debe llevarse al paciente al hipotiroidismo. Chen y col., sugieren la optimización de la actividad de I¹³¹ a administrar con el fin de reducir el hipotiroidismo y alcanzar un incremento en la tasa de eutiroidismo postdosis terapéutica⁽⁹¹⁾.

Existen dos formas de decidir la dosis a administrar: dosis fijas (semicuantitativas) o dosis calculadas según el tamaño glandular, la captación del I¹³¹ y la actividad de I¹³¹ que se debe administrar por gramo de tejido.

Las dosis fijas están en el rango de 5,10 o 15 mCi (185,370 o 555 MBq) basadas en el tamaño glandular. Utilizando dosis en el rango de 5 a 10 mCi se calcula una dosis absorbida de 50 a 100 Gy aproximadamente⁽⁷⁷⁾.

En el método de dosis calculada, por lo general se calcula entregar 80 a 200 uCi/g (3,0 a 7,5 MBq/g) de tejido, corrigiendo por la captación a 24 h.

$$\text{Dosis (mCi)} = \frac{80\text{-}200\text{uCi } ^{131}\text{I/g tiroideo} \times \text{peso estimado glandular (g)}}{\text{Cap. 24-hs radioyodo}}$$

Un cálculo más exacto es aquél que permite conocer la dosis absorbida (Gy) por el tejido tiroideo. Se utiliza la fórmula de Marinelli-Quimby^(93,94), requiriendo conocer la vida media efectiva del I¹³¹.

Dosis absorbidas de 200 -300 Gy se requieren en áreas iodo deficientes para controlar el hipertiroidismo en el 80 % de los pacientes y no debe exceder 100 Gy en áreas iodo suficientes. Esta diferencia puede explicarse por el mayor tamaño glandular en las zonas iodo deficientes⁽⁹⁵⁾. Los autores concluyen que dosis de 250 Gy son necesarias para lograr hipotiroidismo en áreas medianamente iodo deficientes en pacientes con glándulas hasta 40 ml.

Pacientes con mayor tamaño glandular requieren dosis de hasta 300 Gy.

- **Recomendación 15:** Debe ser administrada suficiente radiación en una dosis única para lograr el eutiroidismo. No sugerimos llevar al hipotiroidismo en forma sistemática a todos los pacientes. **2/+**
- **Recomendación 16:** Se debe obtener una prueba de embarazo 48 horas antes del tratamiento con radioyodo, en toda mujer en edad fértil. El médico nuclear debe obtener esta prueba y comprobar un resultado negativo antes de la administración de yodo radiactivo (*Resolución de Autoridad Regulatoria Nacional -Revisión 1 Norma AR 8.2.4 -*). **1/+ +**
- **Recomendación 17:** El médico que administra el radioyodo debe informar por escrito sobre las precauciones de seguridad de radiación después del tratamiento. Si las precauciones no se pueden cumplir, debe considerarse una terapia alternativa. **1/+**

IV.C. Paciente con enfermedad de Graves que busca gesta

Las dosis terapéuticas de I¹³¹ producen efectos biológicos que incluyen la necrosis, inhibición de la replicación celular, atrofia, fibrosis e inducción de una respuesta inflamatoria crónica que pueden resultar en la falla permanente de la función tiroidea. Estos fenómenos pueden inducir cambios en la autoinmunidad tiroidea, con incremento de los niveles TRAb con actividad estimulante o aparición de novo de anticuerpos con actividad bloqueante.

La terapia con radioyodo se recomienda a pacientes jóvenes que buscan gesta con el fin de evitar problemas en un futuro embarazo. Sin embargo, se ha reportado elevación de los niveles de TRAb en forma significativa entre los 3-6 meses luego de la dosis terapéutica con I¹³¹, normalizándose entre los 18 y 24 meses en algunos casos o permaneciendo elevados por años en otros. Niveles elevados de TRAb en el embarazo son indicadores sensibles de riesgo de hipertiroidismo neonatal⁽⁹⁶⁾. Por lo tanto, estas mujeres deben ser monitoreadas con niveles de TRAb durante el embarazo y seguir cuidadosamente al feto, si aún están presentes.

- **Recomendación 18:** Sugerimos no indicar en forma sistemática la terapia con radioyodo en aquellas pacientes jóvenes que buscan gesta. Dicho tratamiento no asegura un mejor seguimiento de la unidad materno-fetal. **2/+**

IV.D. Seguimiento post iodo I¹³¹

- **Recomendación 19:** El control a los 30 a 60 días después del tratamiento con radioyodo debe incluir una evaluación de T4 total o libre y T3 total. Según el estado funcional del paciente se determinará la periodicidad del control y tratamiento posteriores. **2/+**

IV.E. Oftalmopatía de Graves e I¹³¹

Tratamientos como medidas locales, corticoterapia, radiación orbitaria y cirugía no aseguran mejorar la calidad de vida de los pacientes con oftalmopatía. Por lo tanto debe evitarse la progresión o desarrollo de la oftalmopatía en pacientes con hipertiroidismo. Deben identificarse factores de riesgo como tabaquismo, valores altos de T3 y TRAb pretratamiento e hipotiroidismo postratamiento.

Debemos considerar el Consenso de EUGOGO sobre el manejo de la oftalmopatía de la Enfermedad de Graves. Los escasos RCT disponibles sobre el efecto de radioablación en la OG muestran que una proporción de pacientes (aproximadamente el 15 %) desarrollan enfermedad de novo o sufren progresión de la preexistente después de la radioablación⁽⁹⁷⁾ y aproximadamente el 5 % presentan empeoramiento durante el primer año requiriendo tratamiento adicional. Este riesgo disminuye administrando un curso corto (alrededor de 3 meses) de corticoterapia oral después de la radioablación y evitando el hipotiroidismo posterior. Períodos más cortos de administración (1 a 2 meses) pueden ser igualmente protectores pero no han sido sistemáticamente investigados.

En pacientes con OG activa moderada a severa, la elección del tratamiento es más controvertida. Estos pacientes requieren tratamiento oportuno para la OG. El tratamiento de primera línea, es la administración de glucocorticoides preferentemente endovenosos con o sin radioterapia orbital asociada^(98,99).

Aunque no existen trabajos randomizados, un importante argumento en favor del tratamiento con DAT es la pronta corrección de hipertiroidismo.

Los cambios oculares son más severos en pacientes con OG que permanecen con hiper o hipotiroidismo persistente que en los pacientes que logran el eutiroidismo. Por lo tanto, la restauración y mantenimiento del eutiroidismo es fundamental para la oftalmopatía. Además, los pacientes con OG activa moderada a severa requieren el tratamiento de su oftalmopatía⁽⁹⁵⁾, al cual debe darse prioridad

y aplazarse la resolución definitiva del hipertiroidismo por radioablación o tiroidectomía, hasta la inactivación permanente de OG⁽¹⁰⁰⁾.

Por otra parte, se argumenta que la ablación tiroidea elimina los linfocitos T autoreactivos y antígenos tiroideos (compartidos por la órbita), ayudando a mitigar el proceso orbital⁽¹⁰¹⁾. Basándose en estos supuestos, una segunda línea de pensamiento sugiere que, después de lograr el eutiroidismo con DAT, en pacientes con OG activa moderada a severa, la tiroides debe ser prontamente ablacionada y la OG debe ser concomitantemente tratada con terapias adecuadas⁽¹⁰²⁾. Debemos considerar que la ablación tiroidea total se logra con la tiroidectomía total o casi total seguida del tratamiento con radioyodo, dado que ninguno de estos procedimientos en forma aislada logran la ablación tiroidea total aun en presencia de hipotiroidismo.

- **Recomendación 20:** Debe lograrse y mantenerse rápidamente el eutiroidismo en los pacientes con oftalmopatía o con riesgo de desarrollarla. **1/+++**
- **Recomendación 21:** Debe aconsejarse a los pacientes fumadores suspender el tabaquismo y conectarlos con centros especializados. Los pacientes fumadores pasivos deben ser identificados e informados sobre el efecto negativo de la exposición al tabaco. **1/++**
- **Recomendación 22:** En pacientes no fumadores sin oftalmopatía clínicamente aparente o en aquellos con oftalmopatía inactiva, el tratamiento con I¹³¹ (sin administración de corticoides) o metimazol, o tiroidectomía son opciones terapéuticas igualmente aceptables. **1/++**
- **Recomendación 23:** En los pacientes con hipertiroidismo de Graves que tienen oftalmopatía leve activa y sin factores de riesgo para el deterioro de su enfermedad ocular, el tratamiento con I¹³¹, metimazol o la tiroidectomía deben considerarse como opciones terapéuticas igualmente aceptables. **1/++**
- **Recomendación 24:** Los pacientes con hipertiroidismo por Enfermedad de Graves y oftalmopatía activa leve que no tienen otros factores de riesgo para el deterioro de su enfermedad ocular y eligen la terapia con radioyodo, deben ser considerados para el tratamiento concomitante con corticosteroides. **2/++**
- **Recomendación 25:** Los pacientes con enfermedad de Graves y oftalmopatía activa leve que fuman o tienen otros factores de riesgo para oftalmopatía de Graves y eligen tratamiento con radioyodo deben recibir corticosteroides. **1/++**

- **Recomendación 26:** Los pacientes con Enfermedad de Graves y oftalmopatía activa moderada a severa, o con amenaza de su visión deben ser tratados con metimazol excepto contraindicación absoluta y posponer el tratamiento definitivo. **1/+**

V. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La tiroidectomía ya no es la elección preferida en la terapia del hipertirodismo por enfermedad de Graves. No obstante puede ser el procedimiento adecuado para pacientes con esta enfermedad que no responden o manifiestan reacciones adversas al tratamiento con drogas antitiroideas, portan grandes bocios, presentan nódulos sospechosos de malignidad, se niegan a recibir terapia con I^{131} o recidivan al tratamiento médico o con radioyodo, o en algunos casos de oftalmopatía moderada a severa⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾.

V.A. Preparación de los pacientes con Enfermedad de Graves para la tiroidectomía

Los pacientes con EG deben estar eutiroideos al momento de la tiroidectomía. Estos pacientes son preparados para la cirugía con tionamidas, completándose con la administración de Solución de Lugol (iodoiodurada) entre 1 y 3 días previos a la cirugía⁽¹⁰⁴⁾ (las dosis han sido descritas en el capítulo II. TRATAMIENTO CON DROGAS ANTITIROIDEAS). El tratamiento preoperatorio con solución de Lugol disminuye la vascularización de la glándula y por lo tanto, la pérdida sanguínea intraoperatoria, mejorando las condiciones quirúrgicas^(107,108). En cuanto a las DAT, la duración previa del tratamiento con MMI o PTU tiene directa relación con la reducción del sangrado intraoperatorio⁽¹⁰⁹⁾.

En los pacientes tóxicos que requieren cirugía de urgencia se pueden utilizar β -bloqueantes, tionamidas, litio y/o glucocorticoides (para la modalidad de su empleo remitirse al apartado VI. TRATAMIENTO ADYUVANTE).

- **Recomendación 27:** Los pacientes con enfermedad de Graves deben estar eutiroideos para la tiroidectomía. El clínico endocrinólogo es el que debe preparar al paciente para la cirugía. En pacientes con tratamiento previo con metimazol, el yoduro de potasio se debe dar en el período preoperatorio inmediato. **1/+ +**
- **Recomendación 28:** En caso de necesidad de cirugía de urgencia en pacientes hipertiroideos,

en el tratamiento preoperatorio inmediato se pueden utilizar solución saturada de yoduro de potasio, corticoides, beta bloqueantes, litio y tionamidas. **2 /+ +**

V.B. Manejo anestésico

Se sugiere iniciar la premedicación anestésica con benzodiacepinas el día anterior a la cirugía. La medicación antitiroidea y los β -adrenérgicos deben administrarse hasta la mañana de la intervención. Se deben evitar fármacos estimuladores del sistema nervioso simpático (SNS) en la inducción anestésica. Hay que recordar que los pacientes hipertiroideos son hipovolémicos crónicos, por vasodilatación permanente, lo que puede llevar a una respuesta hipotensiva mayor durante la inducción anestésica. Por tal motivo se sugiere administrar soluciones cristaloides previo a la misma (solución fisiológica o Ringer).

Es importante llevarlos al plano anestésico adecuado antes de intentar manipulación para la intubación, ya que la descarga simpática puede empeorar el cuadro. Durante la intubación debe obtenerse una adecuada profundidad anestésica antes de la laringoscopia, para evitar taquicardia, hipertensión y arritmias ventriculares. Cualquiera que sea la técnica utilizada hay que procurar un despertar rápido, tranquilo, sin accesos de tos ni excitación, extubación en quirófano y comprobación de la movilidad de las cuerdas vocales mediante laringoscopia directa. El paciente debe ser trasladado a la unidad de recuperación post-anestésica para su observación.

V.C. El procedimiento quirúrgico y la elección del cirujano

La revisión bibliográfica de los últimos años avala la tiroidectomía total como tratamiento definitivo. El procedimiento de elección es la tiroidectomía total o casi total⁽¹¹⁰⁾. En los pacientes hipertiroideos aumentan las posibilidades de complicaciones quirúrgicas (lesión del nervio recurrente y de las glándulas paratiroides); por ello, el tratamiento quirúrgico debe ser realizado por un cirujano experimentado. En centros especializados la tasa de complicaciones periquirúrgicas está entre el 1 % y 5 %^(111,112).

En las tiroidectomías subtotales, con poco tejido tiroideo hiperfuncionante remanente, las recidivas se tratan con dosis de I^{131} . La reintervención quirúrgica aumenta las complicaciones locales⁽¹¹³⁾.

- **Recomendación 29:** Si la cirugía es indicada como tratamiento definitivo de la enfermedad,

el procedimiento de elección es la tiroidectomía total o casi total. **1/+++**

- **Recomendación 30:** El tratamiento quirúrgico debe ser realizado por un cirujano de tiroides con experiencia. **2/+++**

V.D. Cuidados posoperatorios

El cuidado posoperatorio debe incluir la evaluación del metabolismo fosfocálcico dosando calcemia y/o PTH sérica, y suplementar calcio y calcitriol en base a estos resultados. No debe suspenderse el beta-bloqueante en forma brusca posterior a la cirugía. Se sugiere reducir la dosis en forma paulatina, de acuerdo a la evolución clínica, hasta la suspensión definitiva. Finalmente se iniciará tratamiento con levotiroxina sódica a dosis sustitutivas (1,6 mg/kg/día) midiendo TSH sérica a las 6-8 semanas de iniciado el tratamiento.

- **Recomendación 31:** En los cuidados posoperatorios debe asegurarse la normocalcemia y el eutiroidismo. **1/++**
- **Recomendación 32:** En el posoperatorio, el reemplazo con hormona tiroidea debe ser de inicio a dosis plena. **1/+**

V.E. Pacientes con oftalmopatía

En los pacientes con oftalmopatía de Graves, la extensión de la cirugía corresponde a una tiroidectomía total o casi total^(110, 114-117).

Es indiscutible, como posibilidad terapéutica, la indicación de tiroidectomía total para asegurar el tratamiento del hipertiroidismo en pacientes con oftalmopatía, pero es controvertido que la cirugía tiroidea sea la terapéutica de elección para la oftalmopatía severa.

- **Recomendación 33:** En pacientes con Oftalmopatía de Graves en quienes se decide tratamiento quirúrgico también se recomienda tiroidectomía total o casi total. **1/++**

V.F. Manejo de los nódulos tiroideos en pacientes con enfermedad de Graves

Si bien pueden hallarse nódulos en alrededor del 25 % al 28 % de los pacientes con EG⁽¹¹⁸⁾, el porcentaje de carcinomas oscila entre el 1 y el 10 % de los casos⁽¹¹⁹⁾. En términos operativos, todo nódulo en un paciente con EG debe ser evaluado ecográficamente y, ante la sospecha de malignidad, biopsiarlo, siguiendo el protocolo habitual de estudio de cualquier nódulo tiroideo⁽¹²⁰⁾.

La citología tiroidea puede resultar confusa por factores externos (cambios citomorfológicos de la

EG misma, el tratamiento previo con I¹³¹ y más frecuentemente el tratamiento simultáneo con MMI) que en ocasiones provocan cambios citológicos que semejan un carcinoma papilar de tiroides⁽¹²¹⁾. Sin embargo, ajustándose a criterios citológicos muy estrictos y contando con citólogos experimentados, es posible una buena correlación citohistológica.

- **Recomendación 34:** Está indicada la punción aspirativa con aguja fina ante un nódulo en pacientes con EG. La conducta diagnóstica y terapéutica se adscribe a la utilizada en patología nodular en general. **1/++**

VI. TRATAMIENTO ADYUVANTE

Los tratamientos adyuvantes son aquellos tratamientos dirigidos a atenuar el impacto del hipertiroidismo por enfermedad de Graves, por mecanismos diferentes a la disminución de la síntesis de hormonas tiroideas.

Pueden actuar inhibiendo los efectos hiperadrenérgicos, la liberación de hormonas tiroideas, alterando el metabolismo de las hormonas tiroideas (ya sea inhibiendo la conversión periférica de T4 a T3 o incrementando su clearance) y/o disminuyendo la vascularización o a través de mecanismos inmunosupresores. Estas terapias se utilizan asociadas a las DAT, al tratamiento con radioyodo o la cirugía tiroidea, pero tienen un rol principal en los casos en que exista contraindicación del uso de terapias convencionales ya sea por razones de atopía como por la aparición de efectos colaterales severos.

Cobran importancia cuando se requiere rápida estabilización del paciente con hipertiroidismo severo, comorbilidades de base o previo al tratamiento definitivo.

VI. A. β Bloqueantes

Los pacientes con tirotoxicosis presentan un estado hiperadrenérgico. Se reportó cambio en la afinidad de las catecolaminas por sus receptores, aumento del número de los mismos así como modificaciones de los mecanismos postreceptor⁽¹²²⁻¹²⁴⁾, lo cual explica el aumento de síntomas adrenérgicos aun con niveles de catecolaminas normales⁽¹²⁵⁻¹²⁶⁾. Por lo tanto el bloqueo de estos receptores es útil en el tratamiento sintomático del hipertiroidismo.

Si bien estos agentes no tienen efectos sobre la producción de hormona tiroidea, el propranolol a muy altas dosis demostró disminuir la conversión periférica de T4 a T3⁽¹²⁷⁾.

Dado que no disminuyen la síntesis de hormonas tiroideas, ni la liberación de las mismas, ni la captación de I^{131} , no modifican el curso de la enfermedad sino que permiten un control de los signos y síntomas hasta que se logre el eutiroidismo. Pueden iniciarse previamente, conjuntamente o en el curso de los tratamientos antitiroideos (MMI, radioyodo o cirugía), ya que no interfieren con la acción de los mismos.

Son particularmente importantes en situaciones donde no puedan utilizarse tratamientos convencionales. También cuando a causa del hipertiroidismo exista descompensación cardiovascular (aleteo auricular, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva). Los β bloqueantes pueden inducir crisis asmáticas así como descompensación de pacientes con insuficiencia cardíaca. La aparición de β bloqueantes selectivos β_1 ha hecho su uso más seguro en pacientes asmáticos. En la parálisis periódica hipokalémica del hipertiroidismo se reportó que los β bloqueantes revierten rápidamente la parálisis sin rebote hiperkalémico⁽¹²⁸⁻¹³²⁾.

- **Recomendación 35:** El bloqueo β adrenérgico debe ser considerado en todos los pacientes con tirotoxicosis sintomática confirmada o sospechada. Las dosis sugeridas son: Propranolol 40-80 mg dos a tres veces por día o atenolol 50 a 100 mg/día. **1/++**
- **Recomendación 36:** Debe descartarse insuficiencia cardíaca moderada a severa así como hiperreactividad bronquial previo al uso de betabloqueantes. **1/++**
- **Recomendación 37:** En la parálisis periódica del hipertiroidismo la dosis sugerida para su reversión es propranolol 160-240 mg/día. **2/+**
- **Recomendación 38:** En crisis tirotóxica o hipertiroidismo severo se sugiere utilizar propranolol hasta 200mg 4 veces por día, vía oral o endovenosa (1-3 mg hasta 6mg) a pasar en 3 a 10 min y repetir c/6 hs (bajo monitoreo ECG) o esmolol 50-100mcg/Kg/min endovenoso por bomba de infusión continua. **2/+**

VI. B. Compuestos yodados

En dosis supra fisiológicas el yodo actúa disminuyendo la síntesis de novo y la liberación de hormona preformada (efecto Wolff-Chaikoff)⁽¹³³⁾, efecto que comienza a las 24 horas de su uso con una duración máxima de 10 días. Por este fenómeno de escape al efecto inhibitorio de los mismos, la duración del tratamiento con yoduros aconsejable es menor a 10 días⁽¹³⁴⁾. Es útil en el tratamiento del hipertiroidismo severo asociado a antitiroideos o cuando hay contraindicación para los mismos. En

caso de no recibir tratamiento previo con drogas antitiroideas existe el riesgo de empeorar el hipertiroidismo por aumento de sustrato para la síntesis de hormona tiroidea (efecto Jod-Basedow)⁽¹³⁵⁾.

A la vez estudios experimentales reportan que un alto contenido de yodo intratiroideo disminuye la eficiencia del metimazol si bien esto en la clínica es controvertido. En un trabajo publicado por Takata se observó que el tratamiento conjunto con MMI e yoduro de K mejoró a corto plazo el control de la enfermedad de Graves, no siendo asociado con empeoramiento del cuadro ni con inducción de resistencia a tionamidas⁽²⁸⁾.

El uso de compuestos yodados, como el KI o la solución de lugol (iodoiodurada) en el prequirúrgico ayudarían a disminuir la friabilidad y la vascularización de la glándula tiroidea⁽¹³⁶⁾.

El ácido iopanoico y el iopodato demostraron que no solo disminuían la síntesis de hormona tiroidea, sino también la conversión de T4 a T3. La administración de ácido iopanoico 500mg a 1g produce una disminución de T3 dentro de las 6 h con una disminución de hasta 50 % a las 24 h⁽¹³⁷⁾. Por este efecto potente y agudo para disminuir T3, son excelentes para cuando se requiera mejorar rápidamente el hipertiroidismo. Se discontinuó su producción en el año 2000.

Los contrastes yodados endovenosos tienen el mismo efecto que el ácido iopanoico y el iopodato sobre la inhibición de la liberación de hormonas tiroideas y la conversión de T4 a T3, pero no hay evidencia clínica que avale o contraindique su uso⁽¹³⁸⁾. Las dosis sugeridas son: solución saturada de yoduro de potasio (SSKI) (35-50mg iodo por gota) una gota vía oral (VO) tres veces al día; solución de lugol (8 mg iodo por gota) tres a cinco gotas VO tres veces al día; ácido iopanoico (solo en áreas disponibles) 500mg VO dos veces al día (5 días prequirúrgico)⁽¹³⁶⁾.

- **Recomendación 39:** Se sugiere el uso de compuestos yodados previo a la tiroidectomía o en los casos donde se requiera evitar la liberación de hormona tiroidea ya formada. **2/+**
- **Recomendación 40:** En hipertiroidismo severo/crisis tirotóxica se recomienda utilizar yoduro asociado a metimazol. El aporte deberá ser realizado posterior al inicio de MMI. **1/+**

VI. C. Corticoides

Los corticoides son utilizados para el tratamiento de soporte hemodinámico del paciente. Estas drogas, en especial dexametasona e hidrocortisona, disminuyen la conversión periférica de T4 a T3

siendo útiles en el tratamiento de pacientes con tormenta tiroidea^(139,140).

Los corticoides usados simultáneamente con betabloqueantes son útiles en la preparación de pacientes hipertiroideos tanto en el prequirúrgico de patología tiroidea o extratiroidea^(136,137).

Las dosis sugeridas son: hidrocortisona 100mg VO/EV cada 8 h; dexametasona 2 mg VO/EV cada 6 h; betametasona 0,5mg VO/EV/IM cada 6 h⁽¹³⁶⁾. Realizar descenso paulatino luego de las 72 h de realizado tratamiento definitivo

- **Recomendación 41:** En el hipertiroidismo severo/crisis se sugiere usar corticosteroides. **2/+**

VI. D. Litio

El principal mecanismo del litio en el tratamiento del hipertiroidismo es la inhibición de la liberación de hormona tiroidea, pero tiene varios mecanismos de acción y efectos colaterales que se resumen en la Tabla 2:

El litio puede aumentar el riesgo de falla renal (riesgo absoluto bajo). No se asoció con aumento de riesgo de malformaciones congénitas, ni alopecia ni desórdenes de la piel⁽¹⁴⁵⁾. La dosis sugerida es de 300 mg VO 3 o 4 veces al día (dosis total diaria de 800 a 1200 mg/d)⁽¹⁴⁶⁾. Además, se puede utilizar litio para aumentar la efectividad de la dosis de radioyodo y evitar la exacerbación del hipertiroidismo tras la suspensión de MMI. Los esquemas proponen iniciar tratamiento con 900 mg/d de carbonato de litio a partir del día de la dosis o durante 5-6 días previo a la dosis (desde la suspensión de MMI) y hasta 7 a 14 días posdosis.

- **Recomendación 42:** Se sugiere uso de carbonato de litio en hipertiroidismo severo, asociado a MMI o previo al tratamiento radical. También ante la falta de respuesta al metimazol o neutropenia. **2/+**

- **Recomendación 43:** Se recomienda realizar controles de litemia con el fin de tenerla en rango terapéutico 0,6 a 1,2 de mEq/L y advertir al paciente sobre los efectos colaterales del carbonato de litio. **1/+ +**
- **Recomendación 44:** Se sugiere uso de carbonato de litio en el hipertiroidismo, cuando se requiera aumentar la efectividad de la dosis de I131. **2/+ +**
- **Recomendación 45:** Previo al tratamiento con litio se recomienda obtener laboratorio clínico con: Urea, creatinina, densidad urinaria, ionograma, calcemia, fosfatemia. **1/+ +**

VI. E. Perclorato

El perclorato de potasio ejerce su acción inhibiendo la captación de yodo por la tiroides, mientras que la organificación es inhibida por el metimazol. Actualmente, en nuestro país, el hipertiroidismo yodo inducido se observa luego de la administración de contrastes yodados o de amiodarona (hipertiroidismo amiodarona inducido tipo I). En casos leves pueden usarse β bloqueantes solos. Particularmente en cardiopatas con Enfermedad de Graves tratados con amiodarona, un regimen de perclorato y metimazol normaliza los niveles de hormonas tiroideas de manera exitosa dentro de las 4 semanas. Con este esquema de tratamiento, no se refirieron efectos adversos del perclorato (anemia aplásica y síndrome nefrótico)^(147,148).

- **Recomendación 46:** Para el tratamiento del hipertiroidismo inducido por yodo deberían utilizarse según la etiología, bloqueantes β adrenérgicos solos o en combinación con metimazol y/o perclorato. **1/+ +**

VI. F. Otros

La plasmaféresis ha sido utilizada en algunos casos para remover las hormonas tiroideas circulantes

TABLA 2. Mecanismo de acción sobre la tiroides y efectos colaterales del Litio⁽¹⁴¹⁻¹⁴⁴⁾

Mecanismo de Acción	Efectos colaterales
- Interfiere la captación de I	- Reducción del filtrado glomerular
- Inhibe la organificación de I	- Disminución de la capacidad de concentrar orina
- Aumenta el contenido de I intratiroideo	- Hipotiroidismo
- Inhibe el acoplamiento de las Yodotirosinas	- Hiperparatiroidismo
- Inhibe la actividad Adenilato ciclasa	- Aumento de Peso
- Altera la estructura de la tiroglobulina	
- Aumenta la concentración de anticuerpos antitiroideos	

cuando ha fallado la terapia convencional⁽¹³⁹⁾, pero sus resultados son discordantes⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾.

El desarrollo de nuevos tratamientos inmunosupresores como el Rituximab (anticuerpo monoclonal contra los linfocitos CD20), demostró en algunos casos de Enfermedad de Graves inducir mejoría de la oftalmopatía, así como también disminución de los anticuerpos antitiroideos y menor frecuencia de recidivas^(152,153).

Otros abordajes propuestos incluyen la inhibición del receptor de TSH por medio de una pequeña molécula “agonista alostérico inverso” del receptor de TSH⁽¹⁵⁴⁾.

- **Recomendación 47:** En casos de fracaso de las alternativas de tratamiento del hipertiroidismo referidas y cuando esté en riesgo la vida del paciente, evaluar el uso de otras terapéuticas como la plasmaféresis. 2/+

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. **Atkins D. y col.** Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 4:38, 2004
2. **Guyatt G. y col.** Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 129:174-81, 2006
3. **Codaccioni J.L y col.** Lasting remissions in patients treated for Graves' hyperthyroidism with propranolol alone: a pattern of spontaneous evolution of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 656-62, 1988
4. **Jansson R, Dahlberg P, Lindstrom B.** Comparative bioavailability of carbimazole and methimazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 21:505-10, 1983
5. **Romaldini J.H. y col.** Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 57:563-70, 1983
6. **Roti E. y col.** Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated solution of potassium iodide in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28:305-14, 1988
7. **Werner RS. y col.** Serum thyroid-stimulating antibody, thyroglobulin levels, and thyroid suppressibility measurement as predictors of the outcome of combined methimazole and triiodothyronine therapy in Graves' disease. *Thyroid* 1:293-9, 1991
8. **Weetman AP y col.** Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. *Q J Med* 87:337-41, 1994
9. **Leclere J.** Treatment of Basedow disease with synthetic antithyroid drugs. Evaluation of the dose on the efficacy of the long term treatment]. *Ann Endocrinol (Paris)*55:11-4, 1994
10. **Lucas A. y col.** Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 82:2410-3, 1997
11. **Laurberg P. y col.** TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 158:69-75, 2008
12. **Edmonds CJ, M. Tellez.** Treatment of Graves' disease by carbimazole: high dose with thyroxine compared to titration dose. *Eur J Endocrinol* 131:120-4, 1994
13. **Jorde R. y col.** Short-term treatment of Graves' disease with methimazole in high versus low doses. *J Intern Med* 238:161-5, 1995
14. **McIver B. y col.** Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med* 334:220-4, 1996
15. **Wilson R. y col.** Do higher doses of carbimazole improve remission in Graves' disease? *QJM* 89:381-6, 1996
16. **Benker G. y col.** Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49:451-7, 1998
17. **Grebe SK. y col.** A randomized trial of short-term treatment of Graves' disease with high-dose carbimazole plus thyroxine versus low-dose carbimazole. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48:585-92, 1998
18. **Nedrebo BG. y col.** Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 147:583-9, 2002
19. **Bahn RS. y col.** Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 17:456-520, 2011
20. **Laurberg P, Andersen S, Karmisholt J.** Antithyroid drug therapy of Graves hyperthyroidism: realistic goals and focus on evidence. *Expert Review of Endocrinol Metab* 1:91-102, 2006
21. **Azizi F.** Environmental iodine intake affects the response to methimazole in patients with diffuse toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 61:374-7, 1985
22. **Benker G. y col.** Response to methimazole in Graves' disease. The European Multicenter Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:257-63, 1995
23. **Brandt F. y col.** A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol* 165:491-7, 2011
24. **Brandt F. y col.** A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol* 165:491-7, 2011
25. **Reinwein D. y col.** A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1516-21, 1993

26. **Kallner G, Vitols S, Ljunggren J.** Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. *J Intern Med* 239:525-9, 1996
27. **Nakamura H.** Guideline for the treatment of Graves' disease with antithyroid drug. *Nihon Rinsho* 64: 2189-93, 2006
28. **Takata K. y col.** Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:845-50, 2010
29. **Weetman AP.** The immunomodulatory effects of antithyroid drugs. *Thyroid* 4:145-6, 1994
30. **Simpson JG. y col.** The influence of preoperative drug treatment on the extent of hyperplasia of the thymus in primary thyrotoxicosis. *Clin Exp Immunol* 22:249-55, 1975
31. **McGregor AM. y col.** Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *N Engl J Med* 303:302-7, 1980
32. **Totterman TH. y col.** Induction of circulating activated suppressor-like T cells by methimazole therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 316: 15-22, 1987
33. **Wang PW. y col.** Depressed natural killer activity in Graves' disease and during antithyroid medication. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28:205-14, 1988
34. **Corrales JJ. y col.** Methimazole therapy in Graves' disease influences the abnormal expression of CD69 (early activation antigen) on T cells. *J Endocrinol* 155:491-500, 1997
35. **Sonnet E. y col.** Longitudinal study of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera of patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 22:430-5, 1999
36. **Tsatsoulis A. y col.** Increased serum interleukin-1 beta during treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs. *Eur J Clin Invest* 25:654-8, 1995
37. **Salvi M. y col.** Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2976-9, 1996
38. **Zantut-Wittmann DE. y col.** Antithyroid drugs inhibit in vivo HLA-DR expression in thyroid follicular cells in Graves' disease. *Thyroid* 11:575-80, 2001
39. **Mitsiades N. y col.** Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease. *Thyroid* 10:527-32, 2000
40. **Volpe R.** Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signaling: a review. *Thyroid* 4:217-23, 1994
41. **Volpe R.** Immunomodulatory effects of antithyroid drugs. *Thyroid* 4:507-8, 1994
42. **Abraham P. y col.** A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 153:489-98, 2005
43. **Prakash Abraham AA. y col.** Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism, in *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, John Wiley & Sons, Ltd
44. **Razvi S. y col.** What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 154:783-786, 2006
45. **Laurberg P. y col.** Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy. *Thyroid* 21:951-6, 2011
46. **Elbers L, Mourits M y Wiersinga W.** Outcome of very long-term treatment with antithyroid drugs in Graves' hyperthyroidism associated with Graves' orbitopathy. *Thyroid* 21:279-83, 2011
47. **Klein I, Becker DV, Levey GS.** Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 121:281-8, 1994
48. **Mazza E. y col.** Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 31:866-72, 2008
49. **Kimball LE. y col.** Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? *J Endocrinol Invest* 25:152-7, 2002
50. **Allahabadia A. y col.** Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1038-42, 2000
51. **Orunesu E. y col.** Use of an artificial neural network to predict Graves' disease outcome within 2 years of drug withdrawal. *Eur J Clin Invest* 34:210-7, 2004
52. **Bolanos F. y col.** Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin* 54: 307-10, 2002
53. **Orgiazzi J, Madec AM.** Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid* 12:849-53, 2002
54. **Glinoeer D, de Nayer P, Bex M.** Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 144:475-83, 2001
55. **Takasu N. y col.** Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment. *Thyroid* 10:891-6, 2000
56. **Laurberg P. y col.** Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 111:39-43, 1986
57. **Allannic H. y col.** Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 70:675-9, 1990
58. **Maugendre D. y col.** Antithyroid drugs and Graves' disease-prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:127-32, 1999
59. **Azizi F. y col.** Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol* 152:695-701, 2005

60. **Konishi T. y col.** Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. *Endocr J* 58:95-100, 2011
61. **Leger J. y col.** Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 97:110-9, 2012
62. **Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P.** Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 78:98-102, 1994
63. **Cooper DS.** The Side Effects of Antithyroid Drugs. *The Endocrinologist* 9:457-478, 1999
64. **Ducornet B, Duprey J.** Side-effects of synthetic antithyroid drugs. *Ann Med Interne (Paris)* 139:410-31, 1998
65. **Cooper DS.** Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352:905-17, 2005
66. **Tajiri J, Noguchi S.** Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 14:459-62, 2004
67. **Sheng W. y col.** Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM* 92:455-61, 1999
68. **Takata K. y col.** Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid* 19:559-63, 2009
69. **Watanabe N. y col.** Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E49-53, 2012
70. **Thomas D. y col.** Antithyroid drug-induced aplastic anemia. *Thyroid* 18:1043-8, 2008
71. **Tsuboi K. y col.** The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease. *Endocr J* 54:39-43, 2007
72. **Williams KV y col.** Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 82:1727-33, 1997
73. **Gunton JE. y col.** Clinical case seminar: Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 84:13-6, 1999
74. **Nakamura H y col.** Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2157-62, 2007
75. **Dai W.X. y col.** Retrospective analysis of 18 cases of antithyroid drug (ATD)-induced agranulocytosis. *Endocr J* 49:29-33, 2002
76. **Sun MT, Tsain CH, Shih K.** Antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Chin Med Assoc* 72:438-41, 2009
77. **Hegedus L.** Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am* 38:355-71, 2009
78. **Russo M.W. y col.** Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the US. *Liver Transpl* 10:1018-23, 2004
79. **Food and Drug Administration (FDA).** Propylthiouracil-induced liver failure 2009 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm162701.htm>, [cited 2011, 15 march]
80. **Malozowski S, Chiesa A.** Propyl-thiouracil-induced hepatotoxicity and death. Hopefully, never more. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3161-3, 2010
81. **Casallo Blanco S. y col.** Hepatitis aguda tóxica por metimazol y propiltiouracilo/ Methimazole. *Gastroenterol Hepatol* 30:3, 2007
82. **Arab DM. y col.** Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1083-5, 1995
83. **Ramos-Bonner L.S. y col.** Methimazole-induced cholestatic jaundice in an elderly hyperthyroid patient. *Am J Geriatr Pharmacother* 5:236-40, 2007
84. **Majeed M, Babu A.** Cholestasis secondary to hyperthyroidism made worse by methimazole. *Am J Med Sci* 332:51-3, 2006
85. **Zhang M. y col.** Steroids for the treatment of methimazole-induced severe cholestatic jaundice in a 74-year-old woman with type 2 diabetes. *Endocrine* 37:241-3, 2010
86. **Gallelli L. y col.** Hepatotoxicity induced by methimazole in a previously healthy patient. *Curr Drug Saf* 4:204-6, 2009
87. **Mikhail NE.** Methimazole-induced cholestatic jaundice. *South Med J* 97:178-82, 2004
88. **Wada N. y col.** Prevalence of serum anti-myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil and thiamazole. *Endocr J* 49:329-34, 2002
89. **Bajaj S. y col.** Antithyroid arthritis syndrome. *J Rheumatol*, 25(6): p. 1235-9, 1998
90. **Chapman EM.** History of the discovery and early use of radioactive iodine. *JAMA* 250:2042-4, 1983
91. **Wartofsky L. y col.** Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the US. *Thyroid* 1:129-35, 1991
92. **Chen DY. y col.** Striving for euthyroidism in radioiodine therapy of Graves' disease: a 12-year prospective, randomized, open-label blinded end point study. *Thyroid* 21:647-54, 2011
93. **Harbert J.C y col.** Nuclear Medicine Therapy. 3th edition, New York: Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1987
94. **Marinelli LD. y col.** Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther* 59:260-81, 1948
95. **Reinhardt MJ. y col.** Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume

- on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1118-24, 2002
96. **Hamada N. y col.** Persistent high TRAb values during pregnancy predict increased risk of neonatal hyperthyroidism following radioiodine therapy for refractory hyperthyroidism. *Endocr J* 58:55-8, 2011
 97. **Vannucchi G. y col.** Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3381-6, 2009
 98. **Bartalena L, Tanda M.** Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 360:994-1001, 2009
 99. **Bartalena L. y col.** Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 18:333-46, 2008
 100. **Wiersinga WM.** Preventing Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 338:121-2, 1998
 101. **DeGroot L.** Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 7:259-64, 1997
 102. **Marcocci C, Pinchera A.** Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. Questions and answers., ed. KG Wiersinga WM. Basel, Switzerland, 2010
 103. **Cooper DS.** Medical management of thyroid disease (2nd ed). New York: Informa Healthcare, 2008
 104. **Gauna A, Novelli J.L, Sánchez A.** Tratamiento del Hipertiroidismo, Fundac Dr. J.L Novelli, UNR editora, 2008
 105. **Feliciano DV, Lyons J.** Thyroidectomy is optimal treatment for Graves' disease. *J Am Coll Surg* 212:714-20; discussion 720-1, 2011
 106. **Nystrom E, Jansson SK, Torring O, Valdemarsson S.** Thyroid Disease in Adults. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2011
 107. **Panzer C. y col.** Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2142-4, 2004
 108. **Erbil Y. y col.** Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2182-9, 2007
 109. **Erbil Y. y col.** The effect of anti-thyroid drug treatment duration on thyroid gland microvessel density and intraoperative blood loss in patients with Graves' disease. *Surgery* 143:216-25, 2008
 110. **Stalberg P. y col.** Surgical treatment of Graves' disease: evidence-based approach. *World J Surg* 32:1269-77, 2008
 111. **Werga-Kjellman P. y col.** Surgical treatment of hyperthyroidism: a ten-year experience. *Thyroid* 11:187-92, 2001
 112. **Kurihara H.** Total thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism in patients with ophthalmopathy. *Thyroid* 12:265-7, 2002
 113. **Boger MS, Perrier N.** Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. *Surg Clin North Am* 84:849-74, 2004
 114. **Traisk F. y col.** Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3700-7, 2009
 115. **Bartalena L.** The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 96:592-9, 2011
 116. **Marcocci C. y col.** Treatment options for Graves' orbitopathy. *Expert Opin Pharmacother* 13:795-806, 2012
 117. **Lowery AJ, Kerin MJ.** Graves' ophthalmopathy: the case for thyroid surgery. *Surgeon* 7:290-6, 2009
 118. **Lamata Hernández F. y col.** Enfermedad de Graves-Basedow con nódulos tiroideos asociados (enfermedad de Graves-Basedow nodular). Consideraciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas. *Ann Med Int* 20:6, 2003
 119. **Kraimps J.L. y col.** Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 87:1111-3, 2000
 120. **Gharib H. y col.** American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endo Pract* 16:468-75, 2010
 121. **Anderson SR. y col.** Can cytomorphology differentiate between benign nodules and tumors arising in Graves' disease? *Diagn Cytopathol* 31:64-7, 2004
 122. **Bilezikian JP. y col.** The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev* 4:378-88, 1983
 123. **Solomon B. y col.** Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1518-24, 1990
 124. **Orgiazzi J.** The treatment of Graves' disease: current views and controversies. *Presse Med* 40(12 Pt 1):1155-62, 2011
 125. **Coulombe P. y col.** Catecholamine metabolism in thyroid disease. II. Norepinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 44:1185-9, 1997
 126. **Ratge D. y col.** Altered plasma catecholamines and numbers of alpha- and beta-adrenergic receptors in platelets and leucocytes in hyperthyroid patients normalized under antithyroid treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 110:75-82, 1985
 127. **Cooper DS. y col.** Hyperthyroxinemia in patients treated with high-dose propranolol. *Am J Med* 73:867-71, 1982
 128. **Shayne P, Hart A.** Thyrotoxic periodic paralysis terminated with intravenous propranolol. *Ann Emerg Med* 24:736-40, 1994
 129. **Birkhahn RH. y col.** Thyrotoxic periodic paralysis and intravenous propranolol in the emergency setting. *J Emerg Med* 18:199-202, 2000
 130. **Tassone H. y col.** The pitfalls of potassium replacement in thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 26:157-61, 2004
 131. **Lin SH, Lin Y.F.** Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Kidney Dis* 37:620-3, 2001

132. **Yeung RT, Tse TF.** Thyrotoxic periodic paralysis. Effect of propranolol. *Am J Med* 57:584-90, 1974
133. **Wartofsky L. y col.** Inhibition by iodine of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis. *J Clin Invest* 49:78-86, 1970.
134. **Otake M. y col.** Studies on the mechanism of inhibitory action of excess iodide on thyroid hormone secretion. *Proc Soc Exp Biol Med.* 144:538-43, 1973
135. **Vagenakis, AG, L.E. Braverman,** Adverse effects of iodides on thyroid function. *Med Clin North Am* 59:1075-88, 1975
136. **Langley RW, Burch HB.** Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:519-34, 2003
137. **Baeza A. y col.** Rapid preoperative preparation in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 35:439-42, 1991.
138. **Rhee CM. y col.** Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 172:153-9, 2012
139. **Burch HB y col.** Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:263-77, 1993
140. **Williams DE. y col.** Acute effects of corticosteroids on thyroid activity in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 41:354-61, 1975
141. **Ibbeken C. y col.** Renal side effects of long-term lithium therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 137:143-8, 2012
142. **Sauer-Schulz A. y col.** A rare differential diagnosis of primary hyperparathyroidism - case 12/2011. *Dtsch Med Wochenschr* 136:2621, 2011.
143. **Bowden CL. y col.** Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 163:1199-201, 2006
144. **Atmaca M. y col.** Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology* 46:67-9, 2002
145. **McKnight RF y col.** Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379:721-728, 2012.
146. **Akin F. y col.** The use of lithium carbonate in the preparation for definitive therapy in hyperthyroid patients. *Med Princ Pract* 17:167-70, 2008
147. **Martino E. y col.** Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest* 9:201-7, 1986.
148. **Erdogan MF. y col.** A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 13:205-9, 2003
149. **Adali E. y col.** The use of plasmapheresis for rapid hormonal control in severe hyperthyroidism caused by a partial molar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 279:569-71, 2009
150. **Azezli y col.** Hyperthyroidism in molar pregnancy: rapid preoperative preparation by plasmapheresis and complete improvement after evacuation. *Transfus Apher Sci* 36:87-9, 2007
151. **Samaras K. y col.** Failure of plasmapheresis, corticosteroids and thionamides to ameliorate a case of protracted amiodarone-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45:365-8, 1996
152. **El Fassi D. y col.** Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol* 130:252-8, 2009
153. **Heemstra KA. y col.** Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol* 159:609-15, 2008
154. **Neumann S. y col.** A new small-molecule antagonist inhibits Graves' disease antibody activation of the TSH receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 96:548-54, 2011

GUÍA PRÁCTICA DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE SOCIEDADES DE ENDOCRINOLOGÍA

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica en pacientes infantojuveniles de ambos sexos

Coordinador: Hugo R. Boquete¹

Expertos: Miriam Azaretsky¹, Alicia Belgorosky², Mirta Gryngarten³, Mirta Miras⁴

Colaboradores: Natalia Catoira¹, Gabriela Finkielstain³, Gabriela Guercio², Gabriela Sobrero⁴

¹Unidad de Endocrinología, Hospital T. Álvarez, Buenos Aires, ²División Endocrinología, Hospital Garrahan, Buenos Aires,

³Division Endocrinología, Hospital Gutiérrez, Buenos Aires, ⁴Servicio de Endocrinología, Hospital de Niños, Córdoba

La hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSC-NC) por deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa (P450c21) es la enfermedad genética autosómica recesiva más común, y puede manifestarse tanto en la infancia como en la adolescencia y en la adultez. Afecta a uno de cada 1000 a 2000 individuos de la población general⁽¹⁾. En ciertos grupos étnicos, la HSC-NC presenta una mayor prevalencia: 1 % en hispanos y 3 al 4 % en judíos ashkenazis⁽²⁾. Su presentación clínica es heterogénea y variable. El tratamiento específico, principalmente con glucocorticoides, debe ser indicado de acuerdo a distintos parámetros clínicos y al momento de desarrollo y madurez de cada individuo^(3,4).

A. CLÍNICA

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de HSC-NC, confirmado por biología molecular, incluyendo aquellos inicialmente asintomáticos, desarrollan a lo largo de la vida uno o más signos de hiperandrogenismo.

Las presentaciones clínicas son extremadamente variables. Generalmente, los pacientes se presentan con signos y síntomas debidos al exceso de andrógenos, en lugar de los síntomas generados por la deficiencia de glucocorticoides.

Los signos de presentación en niños y niñas prepuberes y durante el desarrollo puberal incluyen:

- **Pubarca precoz (PP)** es la manifestación clínica más frecuente. Se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en niñas y 9 años en varones asociado o no a otros signos de adrenarca prematura como vello axilar y olor

sudoral^(5,6). La prevalencia de HSC-NC en niños con PP oscila entre 0 a 40 % de acuerdo al origen étnico de la población estudiada y a los criterios de inclusión de los distintos estudios⁽⁷⁾.

- **Aumento de la velocidad de crecimiento, talla alta y/o avance de la maduración esquelética**⁽⁸⁻¹²⁾.
- **Hipertrofia de clítoris** sin ambigüedad genital, puede presentarse como signo aislado en un 20 % de niñas en edad prepuberal^(5,8). Estas variables clínicas son, sin embargo, de poco valor predictivo para distinguir la PP idiopática de la HSC-NC⁽¹³⁾.
- **Agrandamiento del pene con un volumen testicular prepuberal** (<4 ml), por lo que hay dificultad en diferenciar estos niños de casos de HSC virilizante simple⁽⁹⁾.
- **Pubertad precoz o temprana** debida a una excesiva secreción esteroidea adrenal (pubertad precoz periférica independiente de gonadotrofinas) que puede desencadenar, posteriormente, un cuadro de pubertad precoz dependiente de gonadotrofinas^(9,14,15).
- **Acné quístico** de aparición tanto en edad prepuberal como puberal, con características quísticas y refractario a antibióticos orales y ácido retinoico^(16,17).
- **Tumores testiculares de restos adrenales** (TARTs). Su prevalencia en HSC clásica varía en los diferentes trabajos entre el 0 % y el 64,6 %, de acuerdo al método de diagnóstico (palpación vs. ecografía) y a la selección de los pacientes^(18,19). Hay poca evidencia en las formas no clásicas (NC).

Ginecomastia: Aunque las alteraciones en la relación estrógeno-andrógeno son frecuentemente encontradas en la deficiencia de 21 hidroxilasa, esta condición no se describe en forma sistemática entre las etiologías de ginecomastia⁽²⁰⁾. Se sugiere incluir el dosaje de 17OH progesterona (17OHP) en el estudio de ginecomastia prepuberal o puberal.

Alopecia androgénica. Puede ser una forma de presentación de HSC-NC tanto en edad prepuberal como puberal⁽²¹⁻²³⁾.

Hirsutismo. Es el signo de presentación más frecuente en las adolescentes^(17,21). Diversas publicaciones evidencian que la HSC-NC es una enfermedad progresiva; una de ellas evidenció que, de 195 adolescentes y adultas con HSC-NC, el porcentaje de pacientes con hirsutismo aumentó progresivamente con la edad^(22,24).

Irregularidades menstruales, especialmente oligomenorrea, la cual puede asociarse a anovulación y ecografía con patrón de ovarios poliquísticos. Menos frecuentemente se observa amenorrea primaria^(3,8,25)

B. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO Y MOLECULAR

Para el diagnóstico hormonal y molecular de la HSC-NC por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, este grupo de trabajo considera:

1. Se sugiere obtener una determinación basal de los niveles séricos de 17-hidroxiprogestero (17OHP) en la mañana temprano en individuos sintomáticos, y en fase folicular temprana en las jóvenes posmenárquicas (2/⊕⊕OO).
2. Se recomienda obtener un perfil adrenocortical completo que incluya 17OHP, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona, cortisol y 11-desoxicortisol (en caso de ser posible), en condiciones basales y luego del test de estimulación con ACTH para diferenciar la deficiencia de 21-hidroxilasa de otros defectos enzimáticos, efectuar un diagnóstico en casos borderline y evaluar la respuesta del cortisol (1/⊕⊕OO).
3. Se recomienda genotipificar, para diagnóstico, cuando los resultados del perfil adrenocortical luego de la estimulación con ACTH son equívocos (valores de 17OHP post ACTH entre 10-20 ng/ml) (1/⊕⊕OO).
4. Se sugiere genotipificar para consejo genético (en todos los sujetos independientemente del máximo de respuesta de 17OHP al ACTH) (2/⊕⊕OO)

Aclaraciones

Si bien las estrategias basadas en abordajes selectivos representan una alternativa al enfoque sistemático clásico para el diagnóstico de HSC-NC, la evidencia se basa en pocos estudios en los que los predictores han sido estadísticamente validados. Los puntos de corte varían entre los mismos como así también las poblaciones analizadas. Hasta el momento, no existe un punto de corte definido para los valores basales de 17OHP que permitan, fehacientemente, realizar o descartar esta condición. Por lo tanto, se requieren estudios de cohortes prospectivas para la validación de los mismos y confirmar su relevancia antes de cualquier aplicación clínica.

Hasta el presente, la deficiencia no clásica (NC) de 21-hidroxilasa debe ser descartada mediante la realización del test de ACTH y confirmada mediante genotipificación. Si bien el punto de corte de la 17OHP al ACTH es aún controvertido, se recomienda continuar utilizando el punto de 10 ng/ml, a pesar de las tasas elevadas de falsos positivos, debido a las implicancias de la enfermedad.

La genotipificación constituye una herramienta útil tanto para el diagnóstico como para el asesoramiento genético.

Evidencia

El diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa se basa en la medición de los niveles séricos de 17OHP, el principal sustrato de esta enzima. El diagnóstico requiere también la exclusión de otras formas de HSC, como la deficiencia de las enzimas 11β-hidroxilasa y P450 oxidorreductasa, en las que los niveles de 17OHP también pueden estar elevados.

La Endocrine Society, a través de las Guías de Práctica Clínica⁽²⁶⁾, efectúa una serie de consideraciones para el diagnóstico de HSC clásica y NC luego de la infancia, en relación a los dosajes basales de 17OHP, el test de ACTH y la genotipificación de los pacientes. En base a estas recomendaciones y basados en la evidencia y estándares de referencia para el diagnóstico hormonal de esta enfermedad, la estrategia diagnóstica propuesta en dicha guía es:

- niveles séricos basales de 17OHP > 2 ng/ml hacen probable el diagnóstico de HSC-NC
- niveles séricos basales de 17OHP < 2 ng/ml pueden corresponder a sujetos no afectados o HSC-NC
- niveles séricos post ACTH de 17OHP entre 10-100 ng/ml hacen probable el diagnóstico de HSC-NC

Para el diagnóstico hormonal debe tenerse en cuenta el momento de la extracción de la muestra, el ensayo utilizado para la determinación de 17OHP y, en las adolescentes, la fase del ciclo menstrual. Las muestras deben ser extraídas antes de las 8 AM y, en mujeres posmenárgicas, la determinación debe realizarse en la fase folicular temprana. Por razones aun no clarificadas, los niveles de 17OHP pueden no estar elevados en recién nacidos con esta forma de la enfermedad⁽²⁷⁾. Otras hormonas que suelen estar elevadas incluyen progesterona, androstenodiona, testosterona y 21-deoxicortisol, sin embargo no son utilizados como herramientas para el diagnóstico en la práctica de rutina⁽²⁷⁾.

Clásicamente, se ha considerado al test de estimulación con ACTH (Cortrosyn 0,25 mg) como la herramienta diagnóstica definitiva o *gold standard* en los casos de HSC-NC⁽²⁸⁾. En la publicación original de New y col. se estudiaron sujetos HLA genotipificados desde la infancia temprana hasta los 62 años de edad con el objetivo de predecir el genotipo sobre la base de los datos hormonales⁽²⁹⁾. Los sujetos fueron sometidos a dos tests con ACTH (1-24), uno corto (0,25 mg) y otro largo (0,4 mg), determinando los niveles séricos de 17OHP por RIA a los 60 y 360 minutos respectivamente. Los valores de 17OHP basales y post ACTH fueron graficados en un nomograma en escala logarítmica, el cual reflejaba diferentes grados de compromiso hormonal en pacientes con formas Clásicas y NC, como así también en portadores heterocigotas. A partir de este trabajo se desprende que no hay diferencias en los criterios para el diagnóstico de la deficiencia NC de 21-hidroxilasa. La respuesta al ACTH no varía en función del sexo ni la edad. Según este nomograma, los sujetos con HSC-NC presentan valores de 17OHP 60 minutos post ACTH entre 10-100 ng/ml. Debido a ello, clásicamente se utiliza el punto de corte de 17OHP 60 minutos post ACTH ≥ 10 ng/ml para el diagnóstico de esta condición. Si bien este punto es el valor más alto encontrado en heterocigotas obligados (9,6 ng/ml), si se consideran las formas crípticas no sintomáticas para HSC-NC, el punto más alto es 16,5 ng/ml, mientras que el punto más bajo de sujetos afectados es 21,6 ng/ml. Más aún, este punto no está claramente definido en este trabajo por análisis estadísticos. Es importante tener en cuenta que en 1/3 de los pacientes, los tests fueron realizados luego de las 10 AM lo cual podría influir en los resultados.

Si bien este test es considerado como el *gold standard* para el diagnóstico de la forma NC de HSC, resulta costoso e incómodo ya que requiere hospitalización y toma frecuente de muestras. En la actualidad el límite de corte de 10 ng/ml de la 17OHP post ACTH para el diagnóstico de HSC-NC sigue siendo controvertido. El punto de corte de 10 ng/ml tiene mayor sensibilidad a pesar de una menor especificidad llevando a sobreestimación de la enfermedad, detectando erróneamente individuos sanos y heterocigotos (falsos positivos). Esto explicaría la baja frecuencia de detección de alelos por análisis molecular del gen cuando se usa el punto de corte clásico^(5,13,30-36). No obstante, y teniendo en cuenta el riesgo potencial que conlleva el diagnóstico de la enfermedad, la subóptima respuesta del cortisol al ACTH encontrada en un porcentaje de esta población y su utilidad para el consejo genético, la efectividad de emplear un punto de corte para la 17OHP post ACTH más bajo es incuestionable.

Existen dos estrategias para el diagnóstico de HSC-NC: la realización sistemática del test de ACTH a todos los pacientes con signos o síntomas sugestivos o un abordaje selectivo realizando dicho test a pacientes con niveles séricos basales elevados de 17OHP. Esta última estrategia ha sido sugerida por muchos autores tanto en la edad pediátrica como en adultos. La identificación de un abordaje altamente sensible y específico intenta evitar la realización de tests innecesarios. Sin embargo, pocos de estos estudios evalúan los valores predictivos de los umbrales propuestos, sobre todo en edad pediátrica^(5,13,30,36-38).

Algunos autores proponen utilizar como pesquisa en la práctica clínica un punto de corte de 2 ng/ml para la determinación basal de 17OHP^(5,13,36). Sin embargo, otros han reportado que las determinaciones basales de 17OHP como predictoras para un abordaje selectivo no son útiles para descartar el diagnóstico de HSC-NC⁽³⁰⁾. En la estrategia diagnóstica, es importante destacar que ha sido reportado, en algunos sujetos con HSC-NC, una respuesta insuficiente de cortisol (< 18 ng/ml) al estímulo con ACTH^(30,39-41). Por lo tanto, esta determinación debe ser siempre realizada para poder indicar pautas frente a situaciones de estrés, con corticoides, en aquellos sujetos con respuestas insuficientes.

Pocos alelos están específicamente asociados a la HSC-NC, existiendo una alta correlación genotipo-fenotipo^(28,42-43). En algunas circunstancias

puede no existir concordancia entre el genotipo y el fenotipo^(28,30,44-45). El fenotipo está usualmente determinado por el alelo que codifica para una enzima con mayor actividad residual⁽⁴⁶⁾. Los pacientes pueden ser heterocigotos portadores de un alelo con una mutación severa lo cual tiene importantes implicancias para el diagnóstico prenatal y el consejo genético. Esto ocurre en aproximadamente el 50 % de los compuestos heterocigotos, incrementando el riesgo de tener un niño afectado con la forma clásica de la enfermedad, dependiendo de la probabilidad de que la pareja sea portadora de la deficiencia y del genotipo de la misma. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de heterocigotos en la población (1:60) y en ausencia de datos acerca del estado molecular de los padres, se ha calculado que el riesgo promedio de un paciente con HSC-NC de tener un niño con la forma Clásica de la enfermedad es de 1:480, mucho mayor que la frecuencia estimada para la población general (1:12000-1:23000)^(36,47). El hecho de encontrar uno o dos alelos con mutaciones graves en pacientes diagnosticados con la forma NC de HSC por parámetros clínicos y bioquímicos^(30,46) indica que el estudio genético en estos pacientes es mandatorio para su caracterización y asesoramiento^(43,45,47). La detección de alelos en el estudio molecular de sujetos con presuntas formas NC de HSC es menor cuando se utilizan puntos de corte de 17OHP post ACTH entre 10-15 ng/ml sugiriendo que estos valores sobreestiman el diagnóstico⁽⁴²⁾.

C) ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Edad ósea

Durante la infancia, recomendamos realizar en pacientes con HSC-NC, radiografías de mano y muñeca izquierda anteroposterior para determinar edad ósea, usando los métodos disponibles de lectura (Grewlich y Pyle o Tanner W2)^(48,49) (1/⊕⊕OO)

Evidencia

Los pacientes con HSC-NC presentan un amplio espectro en el comportamiento clínico. En pacientes afectados que demuestran excesivo crecimiento somático y talla elevada en la infancia temprana, el crecimiento puede detenerse prematuramente, como consecuencia de una fusión epifisaria precoz que compromete la talla adulta⁽⁵⁰⁾. Estos pacientes son altos en la infancia y bajos en la edad adulta^(12,51,52). En una cohorte de 45 niños con un

diagnóstico hormonal y genético de HSC-NC, 31 (69 %) menores de 12 años mostraban una edad ósea avanzada de 2 o más años⁽²⁸⁾.

Valores y Preferencias

En relación a estas consideraciones, este comité recomienda fuertemente la determinación de edad ósea en niños con diagnóstico HSC-NC. Esto constituye una prioridad con el fin de evaluar estrategias terapéuticas para niños con maduración esquelética avanzada con el objetivo de preservar la talla objetivo genética.

Función gonadal y métodos complementarios después de la infancia

Función gonadal masculina

Sugerimos evaluar, en pacientes con diagnóstico de HSC-NC, posibles alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, que pueden conducir a desórdenes de la función testicular y de la fertilidad. (2/⊕OOO)

Evidencia

Escasos trabajos han sido publicados en varones con HSC-NC, relacionados con alteraciones de la fertilidad. La mayoría de los reportes efectuados son concordantes con una producción espermática normal^(53,54). Sin embargo, pacientes no tratados o inadecuadamente controlados, con una excesiva secreción androgénica, pueden presentar un incremento en la aromatización de andrógenos a estrógenos y desarrollar hipogonadismo hipogonadotrófico, hipotrofia testicular y oligospermia^(19,55-58). El tratamiento con glucocorticoides puede revertir la oligospermia y la infertilidad observadas⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

Valores y preferencias

En relación a estas consideraciones, recomendamos la implementación de un tratamiento adecuado con glucocorticoides en pacientes con HSC-NC y comprobados efectos adversos derivados del hiperandrogenismo. Aquellos pacientes con alteraciones en la salud reproductiva deberán recibir asistencia especializada en fertilidad.

Ecografía testicular

Sugerimos la realización de estudios ecográficos testiculares con el fin de determinar la posible existencia de restos adrenales testiculares en pacientes con HSC-NC que presenten signos evidentes de hiperandrogenismo y/o infertilidad (2/⊕⊕OO).

Evidencia

La presencia de estos tumores (TARTs) se explicaría por una posible heterotopía de tejido adrenal en el testículo, dado su origen embriológico cercano. Durante la gestación temprana, algunas células precursoras esteroidogénicas adrenales migran en conjunto con las células precursoras esteroidogénicas testiculares, generando restos adrenales en el intersticio testicular respondientes a ACTH. Estos restos ACTH dependientes se desarrollarían debido al aumento crónico de ACTH y también al aumento de LH en la etapa puberal, pudiendo retrogradar con la terapia glucocorticoidea. La presencia en la edad adulta de los TARTs puede ser causa de infertilidad^(53,62-65).

Función gonadal femenina

1. Sugerimos evaluar la existencia de un Síndrome de ovario poliquístico (SOP) en pacientes con HSC-NC, ante la presencia de: signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo ovárico, con o sin ovarios poliquísticos por ecografía. (2/⊕⊕OO)
2. Recomendamos que las pacientes con alteraciones de la fertilidad reciban asistencia por especialistas en endocrinología de la reproducción. Las pacientes gestantes con esta condición deben ser seguidas conjuntamente por endocrinólogos y obstetras. (1/⊕⊕OO)
3. Recomendamos efectuar un genotipo en el partícipe parental para predecir el riesgo de HSC en el producto de la gestación y efectuar un apropiado asesoramiento genético, debido a la elevada frecuencia de mutaciones heterocigotas de CYP21A2 en la población general. (1/⊕⊕OO)

Evidencia

Las mujeres con HSC-NC pueden sufrir disfunción gonadal e irregularidades menstruales que incluyen amenorrea, anovulación, oligomenorrea e infertilidad. Estas alteraciones pueden ser debidas a la conversión del exceso de andrógenos adrenales a estrógenos, los cuales alteran la secreción de gonadotropinas^(26,28,66-68).

En pacientes con HSC-NC la presencia de irregularidades menstruales puede ser un signo de presentación^(5,17). En poblaciones de pacientes no seleccionadas con hiperandrogenismo, hirsutismo y asistidas en clínicas especializadas en el tratamiento de la infertilidad, la incidencia referida de HSC-NC es del 2-4 %^(36,69). La asociación de HSC-NC y SOP no ha sido bien determinada en grandes series de pacientes⁽⁷⁰⁾. Ha sido reportado

que un 10 % de pacientes con SOP pueden tener una deficiencia de 21-hidroxilasa NC⁽²⁸⁾. En estos casos el exceso de esteroides adrenales altera la ciclicidad de la liberación de gonadotropinas y/o afecta directamente al ovario, conduciendo a la formación de quistes. Estos quistes pueden a su vez ser productores de andrógenos y comprometer la fertilidad⁽⁷¹⁾.

Las posibles razones para el desarrollo de este síndrome incluyen la reprogramación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal a partir de la exposición prenatal a los andrógenos y/o por la existencia de niveles crónicamente elevados de andrógenos adrenales⁽⁷²⁾. En pacientes con diagnóstico de SOP y una superposición de síntomas y signos de hiperandrogenismo, debe descartarse la posibilidad diagnóstica de deficiencia de 21-hidroxilasa en sus diferentes formas^(24,73,74).

Varios estudios han mostrado que pacientes con HSC-NC pueden exhibir tumores ováricos por restos adrenales, los cuales pueden ser difíciles de diferenciar ecográficamente del tejido quístico ovárico^(70,75,76).

La evidencia que sustenta la recomendación de efectuar la genotipificación en el partícipe parental para determinar el riesgo de HSC en el producto de la gestación está desarrollada en la sección b (Diagnóstico bioquímico y molecular).

Valores y preferencias

Debido a la amplia variabilidad en el comportamiento clínico de las pacientes, consideramos que está indicado que especialistas en endocrinología pediátrica y de adultos, conjuntamente con ginecólogos, aborden el período de transición de pacientes con HSC-NC con el fin de prevenir y tratar los trastornos funcionales del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Hiperinsulinemia e insulino-sensibilidad en mujeres con HSC-NC

Sugerimos investigar los niveles de insulina e insulino-sensibilidad y evaluar los efectos derivados de una hiperinsulinemia endógena crónica en pacientes con HSC-NC acompañada de hiperandrogenismo y/o SOP (2/⊕⊕OO)

Evidencia

Escasos estudios muestran hiperinsulinemia y reducción de la insulino-sensibilidad en pacientes con HSC-NC⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. La hiperinsulinemia puede estimular la secreción de leptina y los andrógenos pueden

inhibir dicha secreción. Han sido reportadas 18 mujeres con HSC-NC no tratadas, las cuales fueron comparadas con 26 controles normales y similar índice de masa corporal (BMI)⁽⁸⁰⁾. En el grupo de pacientes HSC-NC se observaron mayores niveles de insulina basal y posprandial y una sensibilidad insulínica reducida. Los niveles séricos de insulina correlacionaron con los niveles séricos de testosterona libre y 17OHP. Los niveles séricos de leptina no defirieron de los controles normales y correlacionaron con el BMI y el porcentaje de grasa en ambos grupos. La hiperinsulinemia y la insulino-sensibilidad se asocian al hiperandrogenismo en pacientes no tratadas y en pacientes con SOP, con o sin incremento del BMI. El hiperandrogenismo no solo puede causar desórdenes cosméticos y de infertilidad, sino que puede ser la expresión de un síndrome metabólico y de riesgo de enfermedad cardiovascular⁽⁸¹⁾. Mayores estudios son necesarios para demostrar la asociación existente entre hiperandrogenismo e insulino-sensibilidad en HSC-NC y para interpretar la fisiopatología subyacente, probablemente relacionada con diferencias prolongadas en la función adrenomedular, en las concentraciones androgénicas de estas pacientes y en la exposición a glucocorticoides.

Salud ósea

Sugerimos en pacientes con HSC-NC tratadas con glucocorticoides por períodos prolongados y/o en dosis suprafisiológicas, valorar la densidad mineral ósea y asegurar valores de Vitamina D adecuados. (2/⊕OOO)

Evidencia

Los glucocorticoides suprimen la actividad osteoblástica, incrementan la resorción ósea e interfieren la absorción de calcio gastrointestinal⁽⁸²⁾. Los datos disponibles de individuos con HSC clásica y HSC-NC son inconsistentes debido, fundamentalmente, a los distintos glucocorticoides utilizados, al cumplimiento del tratamiento y a la heterogeneidad clínica^(83,84). Sin embargo, ha sido sugerido controlar que los valores de Vitamina D se mantengan dentro del rango normal^(85,86).

Sistema Renina-Aldosterona en HSC-NC

No recomendamos la administración de mineralocorticoides en pacientes con HSC-NC (1/⊕⊕OO).

Evidencia

Diferentes reportes han mostrado que todas las formas de deficiencia de 21-hidroxilasa presentan

variabilidad en la capacidad adrenal de producción de aldosterona en respuesta a la estimulación con renina. En un estudio que incluyó 224 pacientes, en 107 con la forma NC, se demostró que la relación aldosterona/actividad de renina plásmatica (APR) era menor en comparación con individuos normales. Ésto permitió inferir que un mayor grado de actividad de renina era necesario en este subgrupo de pacientes para mantener adecuados niveles de aldosterona y una apropiada homeostasis de sodio. La relación aldosterona/APR resultó un buen indicador de severidad de la enfermedad⁽⁸⁷⁾. Sin embargo, en función de no haberse observado crisis de pérdida salina en pacientes con diagnóstico de HSC-NC, la administración de mineralocorticoides no constituye una indicación consensuada.

D. TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser dirigido a los síntomas⁽⁸⁸⁾.

Objetivos del tratamiento de la HSC-NC

En niños y niñas prepuberales

- Velocidad de crecimiento estatural normal y maduración esquelética acorde a la edad cronológica
- Desarrollo de la pubertad en la edad adecuada
- Peso corporal apropiado para la edad

En adolescentes

- Ciclos menstruales regulares
- Prevención de la progresión del hirsutismo y acné
- Preservación de la fertilidad

- Recomendamos iniciar tratamiento en niños y niñas prepuberales con pubarca precoz asociada a aceleración de la edad ósea o progresión rápida de la pubertad (1/⊕⊕OO).

- Recomendamos tratar a las adolescentes con signos claros de hiperandrogenismo. (2/⊕⊕OO).

- Recomendamos tratar a los varones con tumores de restos adrenales testiculares (1/⊕⊕OO).

- Recomendamos no tratar a individuos asintomáticos y sin comorbilidades asociadas. (1/⊕⊕OO).

- En los pacientes que lo requieran en etapa prepuberal, recomendamos tratamiento corticoideo con hidrocortisona. En la postpubertad se pueden indicar dexametasona, prednisona o prednisolona (1/⊕⊕OO).

- Sugerimos que a los pacientes previamente tratados por HSC-NC, se les ofrezca la opción de discontinuar el tratamiento en caso de que los síntomas se resuelvan (2/⊕⊕OO).

Recomendamos en pacientes con HSC-NC y síntomas de hiperandrogenismo y/o infertilidad, el tratamiento con hidrocortisona (1/⊕⊕OO).

Recomendamos que, en el caso de embarazo, las pacientes tratadas continúen con su tratamiento durante la gestación para evitar posibles pérdidas fetales. El tratamiento con glucocorticoides debe ser individualizado y las dosis ajustadas a los síntomas y signos ante una eventual insuficiencia de cortisol (1/⊕⊕OO).

Evidencias

El tratamiento convencional es la terapia glucocorticoidea, indicado para evitar consecuencias a largo plazo como baja talla, disminución de la densidad mineral ósea, disfunción gonadal e infertilidad debido al hiperandrogenismo^(3,89-91). En la etapa prepuberal, el corticoide de elección es la hidrocortisona, ya que su vida media más corta minimiza los efectos adversos de otros glucocorticoides de mayor potencia y duración de efecto. La dosis sugerida es de 6 a 15 mg/m² de superficie corporal/día, fraccionada en tres tomas⁽¹⁰⁾.

Distintos autores han publicado que el tratamiento con glucocorticoides iniciado tempranamente mejora la talla adulta^(3,9,10,12,92,93). Debe tenerse en cuenta que, en el caso en que la terapia de la HSC-NC esté indicada, los glucocorticoides deben iniciarse y mantenerse a la menor dosis posible.

Los datos son insuficientes en cuanto a la recomendación de mayores dosis matutinas o nocturnas. Algunos autores sugieren que las dosis matutinas o vespertinas mayores son equivalentes en lo que respecta al control de la enfermedad, el sueño y la actividad diurna⁽⁹⁴⁾. Sin embargo, otros aseveran que la dosis matutina debe ser más alta para inhibir el pico de 17OHP que se produce en las primeras horas de la mañana⁽⁹⁵⁾.

Completado el crecimiento, de ser necesario mantener el tratamiento, se puede continuar con hidrocortisona o cambiar a corticoides de larga duración como dexametasona a dosis bajas (de 0,25 a 0,5 mg) en una sola toma nocturna o metilprednisona en dosis de 2 a 4 mg/día repartida en dos tomas⁽⁸⁸⁾. De todos modos, no existen evidencias concluyentes sobre las ventajas del uso de diferentes glucocorticoides. En el caso particular de los varones con restos adrenales testiculares, estos pacientes requerirían una dosis más alta de dexametasona para supresión de ACTH^(96,97).

Está demostrado que el tratamiento glucocorticoideo regulariza los ciclos menstruales en

un alto porcentaje de pacientes⁽⁹⁸⁾. Sin embargo, la mejoría del hirsutismo, acné y/o alopecia es difícil de alcanzar con la monoterapia con glucocorticoides. En estos casos, en los varones, puede indicarse un antiandrógeno (acetato de ciproterona o finasteride). En las mujeres pueden emplearse anticonceptivos orales con antiandrógenos⁽⁹⁹⁾. En caso en que se haya indicado solo un antiandrógeno y el cuadro de hiperandrogenismo sea refractario, puede asociarse el tratamiento glucocorticoideo.

En adolescentes con HSC-NC que estuvieran recibiendo glucocorticoides, el agregado de anticonceptivos orales o antiandrógenos podría permitir el uso de dosis más bajas de glucocorticoides⁽¹⁰⁾. Aunque el tratamiento con anticonceptivos orales exclusivamente puede ser suficiente en las mujeres oligomenorreicas, acnéicas o con hirsutismo leve⁽²⁸⁾, el tratamiento con glucocorticoides, en ellas, disminuye el riesgo de anovulación extrema⁽⁶⁸⁾.

La alteración de la fertilidad es leve en mujeres con HSC-NC, sin embargo, la tasa de abortos es menor en embarazadas bajo tratamiento con glucocorticoides y constituye un argumento para tratar las pacientes con HSC-NC que desean un embarazo^(46,68).

Existe escasa experiencia documentada sobre aspectos de la fertilidad en adolescentes con HSC-NC, ya que los trabajos publicados evalúan, habitualmente, pacientes de mayor edad. Algunas mujeres con dificultades para concebir, lo hicieron después del tratamiento con glucocorticoides. En un estudio croata, el análisis molecular de las mujeres que lograron embarazo sin tratamiento, no mostró correlación entre fertilidad y genotipo, aunque el 50 % fueron homocigotas para la mutación leve del exón 7⁽¹⁰⁰⁾.

En una cohorte de 190 pacientes con HSC-NC, el 12 % presentaban infertilidad. La hidrocortisona mostró ser adecuada para el tratamiento, reduciendo la incidencia de abortos espontáneos⁽⁶⁸⁾. La dexametasona y otros esteroides que no son inactivados por la enzima 11β-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, no deberían ser usados para tratar mujeres embarazadas afectadas de HSC-NC⁽²⁶⁾. Los datos publicados en relación a las recomendaciones para el manejo de las dosis de glucocorticoides en formas clásicas y no clásicas son empíricos y no aceptados ampliamente. Sin embargo, durante el trabajo de parto y el alumbramiento se recomienda administrar dosis de estrés de glucocorticoides. Las pacientes gestantes con HSC-NC tratadas

deben ser monitoreadas para determinar riesgos eventuales de una diabetes gestacional⁽¹⁰¹⁾.

En todos los casos, para el control del tratamiento, si bien se dosan la 17OHP, androstenediona y testosterona, la meta es mantener dentro del rango adecuado para la edad las últimas dos, ya que la normalización de la 17OHP indica, habitualmente, exceso de dosis de glucocorticoides, lo cual puede ocasionar supresión del crecimiento, obesidad u otros signos de Síndrome de Cushing. Aun con dosis adecuadas, se han descrito signos de Cushing iatrogénico como aumento de peso, estrías pigmentadas y osteopenia.

El seguimiento en los pacientes bajo tratamiento incluye evaluación de tensión arterial, peso y dosajes hormonales de andrógenos. Para el monitoreo periódico, un grupo alemán sugiere controlar a los adolescentes y adultos jóvenes dos veces por año para evitar complicaciones del tratamiento. La hoja de chequeo incluye: datos personales, tipo de medicación, dosis, horarios de toma e interrogatorio sobre el cumplimiento adecuado de la medicación, antecedentes de crisis adrenal, cambios en el peso, características de los ciclos menstruales y otras enfermedades coexistentes⁽¹⁰²⁾.

El examen físico debe incluir medición de talla, peso y velocidad de crecimiento en prepúberes y, en todos los casos, tensión arterial, valoración de la evolución del hirsutismo, acné, seborrea y control del volumen testicular en los varones. Deben pesquisar también, estrías de aparición brusca sin cambios de peso y facies o hábito cushingoide. En cuanto a la función de la médula adrenal, existe baja evidencia acerca de la adecuada secreción de adrenalina en pacientes con HSC-NC no tratada, mientras que los pacientes tratados con glucocorticoides, poseen una menor reserva de adrenalina y una menor respuesta de la misma al ejercicio intenso y corto. El tratamiento corticoideo contribuiría con este fenómeno, mediante la supresión del cortisol endógeno, que en condiciones normales interactúa con la médula adrenal mediante modulación de las enzimas encargadas de la síntesis de noradrenalina. Se desconocen aún las implicancias clínicas de este hallazgo⁽⁴¹⁾.

En varones, no hay evidencias contundentes sobre la necesidad de suspensión o continuidad del tratamiento una vez finalizada la pubertad. Se podría continuar en caso de acné persistente importante, TARTs (para evitar su crecimiento y afectación de futura fertilidad), y en trastornos severos de conducta y/o ansiedad⁽¹⁰³⁾.

La mayoría de los pacientes con HSC-NC no tratada presentan una adecuada respuesta al estrés, aunque algunos trabajos demostraron respuesta subóptima al test de ACTH. Por lo tanto, estos últimos y todos los individuos con terapia corticoidea, deben llevar una constancia con el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal y pautas antiestrés: En caso de estrés leve, deben duplicar la dosis habitual y, ante estrés grave, deben recibir tratamiento parenteral, al igual que cuando la vía oral no fuera la adecuada. Para situaciones de emergencia, la dosis empírica de estrés es 40-60 mg/m²/día en niños y de 100 mg/IV o IM en adolescentes.

E. OTRAS CONSIDERACIONES

Desarrollo de Género en HSC-NC

Sugerimos brindar asistencia psicológica a pacientes con HSC-NC de ambos sexos, presuntivamente expuestos a niveles androgénicos elevados en el período prenatal, sumados a los efectos de los andrógenos en la vida postnatal (2/⊕000)

Evidencia

Recientes estudios muestran leves, pero significativos incrementos en la masculinización/desfeminización en pacientes con HSC-NC. Estos aspectos de la conducta relacionados con el género, se han descrito, aunque en menor grado que los reportados en mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa clásica⁽¹⁰⁴⁾. De modo similar, algunas publicaciones muestran en mujeres con HSC-NC, una orientación bisexual u homosexual incrementada⁽¹⁰⁰⁾. Han sido descritas conductas de masculinización/desfeminización más pronunciadas en pacientes con HSC con pérdida salina, menores pero claramente demostrables en la forma virilizante simple y sugeridas pero cuestionables en mujeres con HSC-NC⁽¹⁰⁵⁾. La orientación bisexual y homosexual se ha reportado incrementada en mujeres con formas NC respecto a controles normales, probablemente relacionadas con el grado de androgenización prenatal e iguales efectos postnatales leves pero persistentes^(106,107). Valoraciones clínicas cualitativas retrospectivas en pacientes con HSC-NC revelaron estrés social relacionado con sus experiencias pretratamiento debido a los signos de hiperandrogenismo, tales como acné, hirsutismo y dificultades concepcionales, ya que a diferencia de las formas clásicas estas pacientes no son tratadas desde el nacimiento y, a menudo, permanecen sin diagnóstico por varios años⁽²⁸⁾.

Contrariamente a lo expuesto, se ha descrito que el funcionamiento sexual en mujeres con HSC-NC no difiere del observado en controles no afectadas y que por lo contrario, presenta diferencias significativas respecto a las pacientes con HSC clásica⁽¹⁰⁷⁾.

Otras Consideraciones terapéuticas

Los niños con HSC-NC con aceleración de edad ósea, tratados con análogos de GnRH pueden alcanzar su talla objetivo genética cuando el tratamiento comienza antes de los 12 años de EO^(108,109). Se sugiere indicar tratamiento con Hormona de Crecimiento asociada o no con análogos de GnRH para mejorar la talla, únicamente dentro del contexto de Protocolos de Investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Speiser P, White P.** Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 349:776-788, 2003
2. **Speiser P, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New M.** High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 37:650-667, 1985
3. **Labarta J, Bello E, Ruiz-Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, Ferrandez L.** Childhood-onset congenital adrenal hyperplasia:long-term outcome and optimization of therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17 Suppl 3:411-422, 2004
4. **White P, Speiser P.** Long-term consequences of childhood-onset congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16:273-288, 2002
5. **Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L, Knochenhauer E, Marcondes J, Mendonca B, Pignatelli D, Pugeat M, Rohmer V, Speiser P, Witchel S.** 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder:a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 183:1468-1474, 2000
6. **Temeck J, Pang S, Nelson C, New M.** Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 64:609-617, 1987
7. **Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P.** Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 21:671-696, 2000
8. **Kohn B, Levine LS, Pollack M, Pang S, Lorenzen F, Levy D, Lerner AJ, Rondanini G, Dupont B, New M.** Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency:a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 55:817-827, 1982
9. **Witchel S, Azziz R.** Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010:625105, 2010
10. **Trapp C, Oberfield S.** Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH):an update. *Steroids* 77:342-346, 2012
11. **Thilen A, Woods K, Perry L, Savage M, Wedell A, Ritzen E.** Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 84:894-898, 1995
12. **Young M, Ribeiro J, Hughes I.** Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 64:1554-1558, 1989
13. **Armengaud J, Charkaluk M, Trivin C, Tardy V, Breart G, Brauner R, Chalumeau M.** Precocious pubarche:distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2835-2840, 2009
14. **Jaaskelainen J, Levo A, Voutilainen R, Partanen J.** Population-wide evaluation of disease manifestation in relation to molecular genotype in steroid 21-hydroxylase (CYP21) deficiency:good correlation in a well defined population. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3293-3297, 1997
15. **Pescovitz O, Cassorla F, Comite F, Loriaux D, Cutler G, Jr.** LHRH analog treatment of central precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci* 458:174-181, 1985
16. **Marynick S, Chakmakjian Z, McCaffree D, Herndon J, Jr.** Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med* 308:981-986, 1983
17. **Azziz R, Dewailly D, Owerbach D.** Clinical review 56:Nonclassic adrenal hyperplasia:current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 78:810-815, 1994
18. **Stikkelbroeck N, Otten B, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, Hermus AR.** High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5721-5728, 2001
19. **Witchel S, Azziz R.** Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 24:116-126, 2011
20. **Wasniewska M, Raiola G, Galati M, Salzano G, Rulli I, Zirilli G, De LF.** Non-classical 21-hydroxylase deficiency in boys with prepubertal or pubertal gynecomastia. *Eur J Pediatr* 167:1083-1084, 2008
21. **Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamantakandarakis E, Escobar-Morreale H, Futterweit W, Janssen O, Legro R, Norman R, Taylor A, Witchel S.** The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome:the complete task force report. *Fertil Steril* 91:456-488, 2009
22. **Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D.** The phenotype of hirsute women:a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 94:684-689, 2010
23. **Sawaya M, Price V.** Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 109:296-300, 1997
24. **Lobo R, Goebelsmann U.** Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21-hydroxylase deficiency mimicking polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 138:720-726, 1980
25. **Levine L, Dupont B, Lorenzen F, Pang S, Pol-**

- lack M, Oberfield S, Kohn B, Lerner A, Cacciari E, Mantero F, Cassio A, Scaroni C, Chiumento G, Rondanini G, Gargantini L, Giovannelli G, Virdis R, Bartolotta E, Migliori C, Pintor C, Tato L, Barboni F, New M. Cryptic 21-hydroxylase deficiency in families of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 51:1316-1324, 1980
26. **Speiser P, Azziz R, Baskin L, Ghizzoni L, Hensle T, Merke D, Meyer-Bahlburg H, Miller W, Montori V, Oberfield S, Ritzen M, White P.** Congenital Adrenal Hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4133-60, 2010
 27. **Speiser P.** Nonclassical Adrenal Hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 10:77-82, 2009
 28. **New M.** Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. Extensive Clinical Experience. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4205-14, 2006
 29. **New M, Lorenzen F, Lerner A, Kohn B, Oberfield S, Pollack M, Dupont B, Soner E, Levy D, Pang S, Levine L.** Genotypic steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 57:320-6, 1983
 30. **Ghizzoni L, Cappa M, Vottero A, Ubertini G, Carta D, Di Jorgi N, Gasco V, Marchesi M, Raggi V, Ibba A, Napoli F, Massimi A, Maghnie M, Loche S, Porzio O.** Relationship of CYP21A2 genotype and serum 17-hydroxyprogesterone and cortisol levels in a large cohort of Italian children with premature pubarche. *Eur J Endocrinol* 165:307-14, 2011
 31. **Ezquieta B, Cueva E, Varela J, Oliver A, Fernandez J, Jariego C.** Non-classical 21-hydroxylase deficiency in children: association of adrenocorticotrophic hormone-stimulated 17-hydroxyprogesterone with the risk of compound heterozygosity with severe mutations. *Acta Paediatr* 91:892-98, 2002
 32. **Rumsby G, Avey Cj, Conway G, Honour J.** Genotype-phenotype analysis in late onset 21-hydroxylase deficiency in comparison to the classical forms. *Clin Endocrinol* 48:707-711, 1998.
 33. **Bachega T, Billerbeck A, Marcondes J, Madsen G, Arnhold I, Mendonca B.** Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 52:601-7, 2000
 34. **Bidet M, Bellance-Chantelot C, Galand-Portier M, Tardy V, Billaud L, Laborde K, Coussieu C, Morel Y, Vaury C, Golmard J, Touraine P, Kuttann F.** Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1570-78, 2009
 35. **Pasqualini T, Alonso G, Tomasini R, Galich A, Buzzalino N, Fernandez C, Minutolo C, Alba L, Dain L.** Congenital Adrenal Hyperplasia. Clinical characteristics and genotype in newborn, childhood and adolescence. *Medicina (Buenos Aires)* 67:253-61, 2007.
 36. **Azziz R, Hincapie L, Knochenhauer E, Dewailly D, Fox L, Boots L.** Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 72:915-25, 1999
 37. **Marino R, Goris V, Ramirez P y col.** Evaluation of sensitivity and specificity of basal and adrenocorticotrophic (ACTH) hormone-stimulated serum 17-hydroxyprogesterone (17OHP) in relation to molecular genetic analysis of the CYP21A2 gen, in non-classical 21-hydroxylase deficiency (21OHD). *Horm Res* 68:19, 2007
 38. **Chaler E, Marino R, Goris V, Ramirez P, Maceiras M, Dujovne N, Geniuk N, Lazzati J, Mendioroz M, Rivarola M, Belgorosky A.** Evaluación de la sensibilidad-especificidad de valores de 17OHP sérica, basales y postestimulo con ACTH, en función del análisis molecular del gen CYP21A2 en la deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica. *Medicina Infantil (Rev Hospital de Pediatría Garrahan)* XVII:109-114, 2010
 39. **Török D, Halasz Z, Garami M, Homoki, Fekete G, Sólymon J.** Limited value of serum steroid measurements in identification of mild form of 21-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111(1):27-32, 2003
 40. **Nandagopal R, Sinaii N, Avila N, Van Ryzin C, Chen W, Finkelstein G, Mehta S, McDonnell N, Merke D.** Phenotypic profiling of parents with cryptic nonclassical congenital adrenal hyperplasia: findings in 145 unrelated families. *Eur J Endocrinol* 164:977-84, 2011
 41. **Verma S, Green-Golan L, Vanryzin C, Drinkard B, Mehta S, Weise M, Eisenhofer G, Merke D.** Adrenomedullary function in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Metab Res* 42:607-12, 2010
 42. **Marino R, Ramirez P, Galeano G, Perez Garrido N, Rocco C, Ciaccio M, Warman D, Guercio G, Chaler E, Maceiras M, Bergada I, Gryngarten M, Balbi V, Pardes E, Rivarola M, Belgorosky A.** Steroid 21-hydroxylase gene mutational spectrum in 454 argentinian patients: genotype-phenotype correlations in a large cohort of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol* 75:427-35, 2011
 43. **Forest M.** Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 10:469-85, 2004
 44. **Wilson RC, Mercado A, Cheng K, New M.** Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2322-29, 1995
 45. **Speiser P, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tussie-Luna M, Lesser M, New M, White P.** Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 90:584-95, 1992
 46. **Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel S, Rohmer V, Dewailly D, Marcondes J, Pugeat M, Speiser P, Pignatelli D, Mendonca B, Bachega T, Escobar-Morreale H, Carmina E, Fruzzetti F, Kelestimur F.** Reproductive outcome

- of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3451-56, 2006
47. **Forest M, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y.** 21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann Endocrinol* 33:225-32, 2005
 48. **Grewlich W, Pyle S.** Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford University Press, Stanford California, 1959
 49. **Tanner J, Whitehouse R, Cameron N, Marshall W, Healy M.** Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). 2a Ed. London: Academic Press, Londres, 1983.
 50. **Jaaskelainen J, Voutilainen R.** Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 41:30-33, 1997
 51. **New M, Gertner J, Speiser P, Del Balzo P.** Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest* 12:91-95, 1989
 52. **David M, Sempe M, Blanc M, Nicolino M, Forest M, Morel Y.** Final height in 69 patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Arch Pediatr* 1:363-367, 1994
 53. **Cabrera M, Vogiatzi M, New M.** Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3070-3080, 2001
 54. **Urban M, Lee P, Migeon C.** Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 299:1392-1396, 1978
 55. **Main KM, Toppari J, Skakkebae NE.** Gonadal development and reproductive hormones in infant boys. *Eur J Endocrinol* 155 S51-S57, 2006
 56. **Ogilvie C, Crouch N, Rumsby G.** Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:2, 2006
 57. **Chrousos G, Loriaux D, Sherines R, Cutler G.** Bilateral testicular enlargement resulting from inapparent 21-hydroxylase deficiency. *J Urol* 126:127, 1981
 58. **Prader A, Zachmann M, Illig R.** Fertility in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 177:57, 1973
 59. **Wischusen J, Baker HWG, Hudson B.** Reversible male infertility due to congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 14:571-577, 1981
 60. **Augarten A, Weissenberg R, Pariente C, Sack J.** Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest* 14:237-240, 1991
 61. **Bonaccorsi A, Adler I, Figueiredo J.** Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril* 47:664-670, 1987
 62. **Claahsen-van der Grinten H, Otten B, Stikkelbroeck M, Sweep F, Hermus A.** Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:209-220, 2009
 63. **Stikkelbroeck N, Suliman H, Otten B, Hermus A, Blickman J, Jager G.** Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. *Eur Radiol* 13:1597-1603, 2003
 64. **Claahsen-van der Grinten H, Otten B, Hermus A, Sweep FC, Hulsbergen-van de Kaa CA.** Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertil Steril* 89:597-601, 2008.
 65. **Lin-Su K, Saroj Nimkarn, New M.** Congenital Adrenal Hyperplasia in Adolescents Diagnosis and Management. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1135:95-98, 2008
 66. **Wajnrajch M, New M.** Defects of Adrenal Steroidogenesis. En: *Endocrinology. Adult and Pediatric.* Jameson J, DeGroot L. eds. 6th ed., Saunders Elsevier; Philadelphia, 1897-1920, 2010.
 67. **Speiser P, Knochenhauer E, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes J, Azziz R.** A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Genet Metab* 71:527-534, 2000
 68. **Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier M, Golmard J, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttann F.** Fertility in Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1182-1190, 2010.
 69. **Escobar-Morreale H, Sanchon R, San Millan J.** A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 93:527-33, 2008
 70. **Stikkelbroeck N, Hermus A, Schouten D, Suliman H, Jager G, Braat D, Otten B.** Prevalence of ovarian adrenal rest tumours and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hyperplasia: results of ultrasonography and MR imaging. *Eur Radiol* 14:1802-1806, 2004
 71. **Bulent O, Yildiz, Azziz R.** The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 8:331-342, 2007
 72. **Gibson M, Lackritz R, Schiff I, Tulchinsky D.** Abnormal adrenal responses to adrenocorticotrophic hormone in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 33:43-48, 1980
 73. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19-25, 2004
 74. **Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Corapcioglu D, Bastermir M, Güllü S.** Role of Ovary and Adrenal Glands in Hiperandrogenemia in Patient with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113:115-121, 2005
 75. **Al-Ahmadie H, Stanek J, Liu J, Mangu P, Nie-**

- mann T, Young R.** Ovarian 'tumor' of the adrenogenital syndrome: the first reported case. *Am J Surg Pathol* 25:1443-1450, 2001
76. **Russo G, Paesano P, Taccagni G, Del Maschio A, Chiumello G.** Ovarian adrenal-like tissue in congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*; 339:853-854, 1998
 77. **Speiser P, Serrat J, New M, Gertner J.** Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1421-1424, 1992
 78. **Baillargeon J, Jakubowicz D, Iuorno M, Jakubowicz S, Nestler J.** Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in non-obese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 82:893-902, 2004
 79. **Paula F, Gouveia L, Paccola G, Piccinato C, Moreira A, Foss M.** Androgen-related effects on peripheral glucose metabolism in women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Metab Res* 26:552-556, 1994.
 80. **Saygılı F, Oge A, Yılmaz C.** Hyperinsulinemia and Insulin Insensitivity in Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency: The Relationship between Serum Leptin Levels and Chronic Hyperinsulinemia. *Horm Res* 63:270-274, 2005
 81. **Kroese J, Mooij C, Van der Graaf M, Hermus R, Tack C.** Pioglitazone improves insulin resistance and decreases blood pressure in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 161:887-894, 2009
 82. **Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 17:144, 2006
 83. **Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, Ruiz JC, Donadille B, Christin-Maitre S, Bouvattier C, Raux-Demay MC, Bouchard P, Carel JC, Leger J, Kuttann F, Polak M, Touraine P.** Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 158:879, 2008.
 84. **Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjöld A, Hagenferdt K, Thoren M.** Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4643, 2007
 85. **Bachelot A, Chakhtoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P.** Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. *Horm Res* 69:203, 2008
 86. **Leonard M.** Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics* 119 (Suppl 2):S166, 2007
 87. **Nimkarn S, Lin-Su K, Berglund N, Wilson R, New M.** Aldosterone-to-Renin Ratio as a Marker for Disease Severity in 21-Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 92:137-142, 2007
 88. **Clayton P, Miller W, Oberfield S, Ritzen E, Sippell W, Speiser P.** Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 58:188-195, 2002
 89. **Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz H.** Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1635-1639, 2007
 90. **Cetinkaya S, Kara C.** The effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 24:265-269, 2011
 91. **Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, Chiumello G, Mora S.** Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4453-4458, 2006
 92. **Weintrob N, Brautbar C, Pertzalan A, Josefsberg Z, Dickerman Z, Kauschansky A, Lilos P, Peled D, Phillip M, Israel S.** Genotype-phenotype associations in non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 143:397-403, 2000
 93. **Wedell A, Thilen A, Ritzen E, Stengler B, Luthman H.** Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1145-1152, 1994
 94. **German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, Koren I, Pillar G, Hochberg Z.** Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4707-4710, 2008
 95. **Charmandari E, Matthews D, Johnston A, Brook C, Hindmarsh P.** Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? *J Clin Endocrinol Metab* 86:4679-4685, 2001
 96. **Chrousos G, Loriaux D, Sherins R, Cutler G, Jr.** Unilateral testicular enlargement resulting from inapparent 21-hydroxylase deficiency. *J Urol* 126:127-128, 1981
 97. **White P, Speiser P.** Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 21:245-291, 2000
 98. **Feldman S, Billaud L, Thalabard J, Raux-Demay M, Mowszowicz I, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P.** Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 74:635-639, 1992
 99. **Fanta M, Hill M, Belacek J, Vrbikova J, Cibula D.** Comparison of corticoid substitution versus combined oral contraception administration in the treatment of non-classic adrenal hyperplasia: a prospective study. *Gynecol Endocrinol* 25:398-402, 2009
 100. **Dumic M, Ille J, Zunec R, Plavsic V, Francetic I, Skrabac V, Janjanin N, Spehar A, Wei J, Wilson RC, New MI.** Nonclassic 21-hydroxylase deficiency in Croatia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:157-164, 2004

101. **Lo J, Schwitzgebel V, Tyrrell J, Fitzgerald P, Kaplan S, Conte F, Grumbach M.** Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:930-936, 1999
102. **Kruse B, Riepe F, Krone N, Bosinski H, Kloehn S, Partsch C, Sippell W, Monig H.** Congenital adrenal hyperplasia - how to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112:343-355, 2004
103. **Jacobs A, Edelheit P, Coleman A, Herzog A.** Late-onset congenital adrenal hyperplasia: a treatable cause of anxiety. *Biol Psychiatry* 46:856-859, 1999
104. **Meyer-Bahlburg H, Dolezal C, Baker S, Ehrhardt A, New M.** Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav* 35:667-684, 2006
105. **Balsamo A, Baldazzi L, Menabo S, Cicognani A.** Impact of Molecular Genetics On Congenital Adrenal Hyperplasia Management. *Sex Dev* 4:233-248, 2010
106. **Meyer-Bahlburg H, Dolezal C, Baker S, New M.** Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav* 37(1):85-99, 2008
107. **Meyer-Bahlburg H, Baker S, Dolezal C, Khuri J, New M.** Variation of sexual functioning with subtype and surgical history in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Horm Res* 64(Suppl 1):331-332, 2005
108. **Lin-Su K, Vogiatzi M, Marshall I, Harbison M, Macapagal M, Betensky B, Tansil S, New M.** Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3318-3325, 2005
109. **Lin-Su K, Harbison M, Lekarev L, Vogiatzi M, New M.** Final Adult Height in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia Treated with Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1710-1717, 2011

GUÍA PRÁCTICA DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE SOCIEDADES DE ENDOCRINOLOGÍA

Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D

Coordinador: Ariel Sánchez

Expertos: Ariel Sánchez¹, Beatriz Oliveri², José Luis Mansur³, Erich Fradinger⁴

Colaboradora: Silvina Mastaglia⁵

¹Centro de Endocrinología, Rosario. Expresidente de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

²Investigadora del Consejo Nacional de Ciencia y Técnica (CONICET); Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET-UBA; a cargo de la Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, ³Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata

⁴Laboratorio del Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, ⁵Investigadora Asistente del CONICET, Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET-UBA; y Médica de Planta Honoraria de la Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

- Metabolismo de la vitamina D
- Efectos de la vitamina D sobre el intestino
- Efectos óseos de la vitamina D
- Efectos renales de la vitamina D

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DE LA CARENCIA DE VITAMINA D

- Estado nutricional de vitamina D en las diferentes etapas de la vida
- Hipovitaminosis en embarazadas, neonatos, lactantes, niños y adolescentes
- Raquitismo
 - Efecto del déficit de vitamina D sobre la masa ósea pico
 - Hipovitaminosis en adultos jóvenes, mujeres posmenopáusicas y adultos mayores
- Osteomalacia

GRUPOS DE RIESGO DE DÉFICIT VITAMÍNICO

- Osteoporosis
- Síndromes de malabsorción: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, enteritis posradiación
- Enfermedad renal crónica
- Insuficiencia hepática
- Hiperparatiroidismo
- Fármacos: anticonvulsivantes, glucocorticoides, ketoconazol, colestiramina, algunos tratamientos del SIDA
- Adultos mayores con historia personal de caídas o de fracturas no traumáticas
- Obesidad
- Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, coccidiomicosis, beriliosis
- Enfermedades neurológicas crónicas: parkinsonismos, esclerosis múltiple, etc.
- Cáncer
- Trasplantados

METODOLOGÍA DE DOSAJE DE 25HIDROXIVITAMINA D

- Método de referencia
- Estandarización

ESQUEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE VITAMINA D

APÉNDICES

BIBLIOGRAFÍA

Las recomendaciones hechas en la presente Guía se basan en el sistema GRADE usado por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos para sus consensos y guías de práctica clínica (Swiglo y col., *J Clin Endocrinol Metab* 2008; doi: 10.1210/jc.2007-1907).

La calidad de la evidencia se clasifica en cuatro niveles: ⊕ (muy baja), ⊕⊕(baja), ⊕⊕⊕ (moderada) y ⊕⊕⊕⊕ (alta).

Las recomendaciones que hace el panel de expertos redactores de esta Guía se dividen en “fuertes” y “débiles”. Una recomendación fuerte (simbolizada con 1) significa que hay evidencia de alta calidad que la respalda y que la mayor parte de los pacientes implicados se beneficiarán con la indicación sugerida, con mínimos efectos indeseables. Una recomendación débil o sugerencia (simbolizada con 2) denota que no hay evidencia de alta calidad que la respalde, que la posibilidad de obtener un beneficio de la indicación es variable en los sujetos que la siguen, y que esta indicación deberá discutirse entre el médico y el paciente, evaluando los riesgos y beneficios.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D tiene un amplio papel en la salud, y no solo en lo relacionado con el metabolismo óseo, sino también en lo referente al sistema cardiovascular, el desarrollo neurológico, la inmunomodulación, y la regulación del crecimiento celular. Hay más de 900 genes (aproximadamente 10 % del genoma) que responden a la vitamina D; 80 % de esos genes son estimulados por ella; los demás son inhibidos⁽¹⁾.

Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D₃ o colecalciferol se genera en la piel de animales superiores por efecto de los rayos ultravioletas de la luz solar, a partir del 7-deshidrocolesterol. Un proceso parecido ocurre en los vegetales, generándose vitamina D₂ o ergocalciferol. Hay pocos alimentos ricos en vitamina D (huevos, algunos pescados marinos como la sardina, el atún y la caballa, leche, manteca, hongos). Sea cual sea el origen de la vitamina D circulante (alimentario, cutáneo o farmacológico), durante su paso por hígado es hidroxilada en posición 25. La 25-hidroxivitamina D, 25OHD o calcidiol es el sustrato

de la 1-alfa hidroxilasa, enzima normalmente operante en el parénquima renal, que lo convierte en 1-alfa,25-dihidroxivitamina D, o calcitriol, que es el metabolito activo. Esta reacción resulta estimulada por la hormona paratiroidea (PTH), los estrógenos y la hipofosfatemia, entre otros factores, y resulta inhibida por su propio producto –el calcitriol–, la calcitonina, el fósforo y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23).

El calcidiol se encuentra en suero en concentraciones del orden de ng/ml, mientras que el calcitriol está en cantidades de pg/ml. La proteína específicamente encargada del transporte plasmático de la vitamina D y sus metabolitos es la DBP (*D Binding Protein*), de la familia de la albúmina. Tiene alta capacidad (está saturada en menos del 5 % en humanos) y alta afinidad por la vitamina, particularmente por los metabolitos 25-hidroxilados⁽²⁾. El metabolito que se usa para evaluar el estatus de vitamina D corporal es el calcidiol, sobre todo porque aun en situaciones de hipovitaminosis severa, el nivel de calcitriol se mantiene dentro del rango normal, a expensas de un hiperparatiroidismo secundario. La vitamina D se almacena en los tejidos, sobre todo en hígado, músculos y grasa. Las personas que se exponen poco al sol, las de piel oscura, las que habitan en latitudes elevadas y los obesos tienen mayor probabilidad de sufrir hipovitaminosis D.

El receptor de vitamina D (VDR) y la 1-alfa hidroxilasa están expresados en casi todos los tejidos humanos, lo que plantea la probabilidad de efectos autocrinos y paracrinos de la hormona D.

Nuevas técnicas de investigación de la transcripción amplían nuestro conocimiento sobre las acciones moleculares de la vitamina D. El VDR, activado por el ligando, forma en el núcleo celular un heterodímero con el receptor de retinoides (RXR) y se une directamente a regiones regulatorias del *locus* del gene blanco. El propio VDR y varias hidroxilasas (CYP24A1, CYP27B1) son

también blancos directos del calcitriol. Después se sintetiza ARNm y siguen luego las cascadas metabólicas para dar la respuesta biológica específica que lleva a la regulación del metabolismo fosfocálcico, entre muchos otros efectos. Ciertos cambios en la expresión de algunos genes blanco pueden resultar en modificaciones biológicas del mensaje hormonal^(1,2).

Efectos de la vitamina D sobre el intestino

El sistema endocrino de la vitamina D tiene como actor principal –como se dijo más arriba– a una hormona esteroide, el calcitriol. Éste actúa sobre el intestino por vía genómica y no genómica. La vía genómica sigue un mecanismo muy bien caracterizado, semejante al de otros esteroides. La hormona se liga a un receptor: una proteína intracelular de alta afinidad presente en el núcleo, que se activa por este fenómeno. El complejo hormona-receptor se liga a secuencias reguladoras del ADN nuclear y controla la transcripción de ARN mensajeros específicos que a su vez controlan la síntesis de proteínas específicas (osteocalcina, fosfatasa alcalina, colágeno, calbindina-D, etc.). La calbindina-D promueve la absorción de calcio por difusión facilitada: ligamiento del calcio en el borde en cepillo o superficie luminal (que se incorpora por canales de calcio o por transportadores) y traslado del complejo calbindina-Ca a la membrana basal donde transfiere el ión a una bomba Ca-ATPasa que lo vuelca a la circulación.

Mediante la modulación de la concentración citosólica de calcio y la síntesis de protooncogenes regula, además, la proliferación y diferenciación celular. Los efectos sobre la proliferación y diferenciación celular son evidentes 1-2 horas después de la unión de la hormona al receptor. El proceso de proliferación y diferenciación celular se manifiesta en el aumento del número y en el perfeccionamiento de las funciones de las células de las microvellosidades.

La vía no genómica modula un transporte rápido de calcio llamado “transcaltaquia”, que involucra la apertura de canales de calcio operados por el voltaje a través de la membrana, transporte vesicular de calcio asociado a la polimerización de microtúbulos que marcan el camino tráfico entre membranas.

El receptor de membrana de la vía no genómica es peculiar porque es afín con el del citosol (ligan el mismo esteroide: 1,25-dihidroxitamina D), pero con diferente dominio proteico para la unión.

Los procesos que participan en la absorción intestinal de calcio representan el primer paso para el ingreso del calcio de la dieta en los procesos fisiológicos que contribuyen tanto al crecimiento del esqueleto como a la homeostasis cálcica (intra y extracelular).

Existe una gran variación en la ingesta cálcica del hombre (300-1.500 mg/día) y en las necesidades fisiológicas a través de la vida (crecimiento, pubertad, gestación, lactancia, menopausia y envejecimiento). Para asegurar la recuperación del calcio de la dieta diaria, es necesario que el intestino se adapte simultáneamente a las modificaciones fisiológicas y a la dieta. Estos procesos son perfeccionados por el sistema endocrino del colecalciferol⁽¹⁾.

Efectos óseos de la vitamina D

El calcitriol posee una acción similar a la parathormona al estimular la resorción ósea rápidamente ante una disminución de la calcemia iónica, para favorecer su normalización.

La vitamina D favorece la cantidad y calidad ósea, por los siguientes mecanismos: disminuye la reabsorción ósea inducida por PTH y citocinas, aumenta la formación de hueso cortical, disminuye la porosidad cortical, aumenta el número y la función de osteoblastos a través de la inducción de factores de crecimiento óseo y de la síntesis de proteínas de la matriz ósea. Además, aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas, ya que sostiene la vitalidad y la función de los osteocitos.

Los osteoblastos expresan 1-alfa hidroxilasa y también 24-hidroxilasa; en cultivos de osteoblastos, la 25OHD permite la síntesis de osteocalcina, y sus niveles se correlacionan con los de calcitriol en el medio. La carencia de vitamina D disminuye la función de los osteoblastos, induce osteoclastogénesis mediada por el RANKL generando pérdida ósea. La deficiencia de vitamina D también se asocia con un mayor cociente RANKL/osteoprotegerina, el mecanismo humoral responsable de la mayor actividad resorptiva.

El calcitriol es un inductor del VDR y de la fosfolipasa C (PLC) en células óseas en cultivo. Muy recientemente se ha demostrado en cultivos de osteoclastos que la 25OHD induce la expresión de 1-alfa hidroxilasa, sustentando la hipótesis de que la vitamina D tiene un efecto modulador sobre estas células.

Otras células que reciben el mensaje de la vitamina D son los condrocitos, y es posible que entre

las funciones de éstos esté controlar la actividad de los osteoclastos: los condrocitos estimulados por el calcitriol sintetizan el ligando del RANK (RANKL), y éste estimula la osteoclastogénesis. La inactivación del VDR en condrocitos reduce la expresión del FGF-23, hormona expresada habitualmente por los osteoblastos (son conocidos la acción fosfatúrica del FGF-23, capaz de inhibir un transportador tubular renal de fósforo, y su efecto reductor de la síntesis de calcitriol). Se puede concluir que la señalización a través del VDR en condrocitos es importante para la función de los osteoclastos y para una correcta homeostasis del fósforo.

Clásicamente se acepta que la hipovitaminosis D impide la normal mineralización del osteoide y lleva a una severa enfermedad ósea, la osteomalacia o el raquitismo (éste es la expresión clínica en niños del mismo proceso histopatológico conocido como osteomalacia)⁽²⁾.

La administración oral de vitamina D₂, D₃, o calcidiol cura la osteomalacia en humanos y animales. La administración de calcitriol aumenta la absorción intestinal de calcio, pero no es suficiente para normalizar los defectos de mineralización.

Por otra parte, a mayor nivel de 25OHD en el suero de ratas raquílicas, menor la demora en la mineralización: la administración de pequeñas dosis de vitamina D resuelve la osteomalacia; se requieren niveles séricos > 10 ng/ml para su curación, pero los animales persisten con osteopenia. Se requieren niveles séricos altos (> 32 ng/ml) para mejorar la masa ósea. Hay buena correlación entre la concentración sérica de 25OHD y la masa ósea. Esto es consistente con las actuales recomendaciones de niveles de 25OHD sérico en seres humanos para prevenir fracturas. En ratones *knock out* para el VDR se produce osteomalacia. Si a estos ratones se les restaura el VDR humano en el duodeno por técnicas transgénicas, una dieta “de rescate” rica en Ca, P y vitamina D cura la osteomalacia. Por otro lado, la sobreexpresión del VDR en ratones transgénicos incrementa la masa ósea. En un modelo de rata castrada, el calcitriol acelera la reparación de la fractura femoral experimental y la remodelación ósea.

En animales se ha visto que a niveles muy altos (160 ng/ml) la 25OHD puede activar directamente el VDR, lo que permite explicar los cuadros de intoxicación por vitamina D que pueden verse en la clínica¹.

Efectos renales de la vitamina D

El calcitriol potencia el efecto de la PTH para facilitar la reabsorción del calcio en el túbulo

contorneado distal, aumentando el número de receptores a PTH y su afinidad por la hormona. Además la vitamina D aumenta la síntesis de calbindinas y del canal epitelial de calcio (TRPV5) en túbulos distales. Otro efecto renal importante del calcitriol es la inhibición de la 1 alfa-hidroxilasa y la inducción de la 24-hidroxilasa. Además, el calcitriol, estimulando el FGF-23, participa en la regulación del metabolismo del fósforo⁽³⁾.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DE LA CARENCIA DE VITAMINA D

La hipovitaminosis D, definida por los bajos niveles circulantes de 25OHD, está ampliamente distribuida mundialmente en los 6 continentes y representa un problema de Salud Pública⁽⁴⁾. Las clasificaciones del estado nutricional de vitamina D han variado en los últimos años; la más aceptada en la actualidad es la que considera como niveles de deficiencia de vitamina D a aquellos de 25OHD < 20 ng/ml⁽⁵⁾, aclarando que muchos expertos opinan que los niveles óptimos de 25OHD son de ≥ 30 ng/ml, tanto por su acción sobre las acciones clásicas sobre el metabolismo mineral como sobre las no clásicas para la salud general⁽⁶⁾.

Si bien los estudios no son siempre comparables, ya que han utilizado diferentes técnicas de medición de 25OHD, y éste es un metabolito cuya cuantificación puede presentar variaciones según el método utilizado (ver más adelante en esta Guía), se analizará la prevalencia del déficit de vitamina D en los diferentes grupos de edad, tanto a nivel mundial como nacional, basados en la clasificación mencionada.

1.0 Estado nutricional de vitamina D en las diferentes etapas de la vida

1.1 Hipovitaminosis en embarazadas y neonatos

- Evidencia

Se ha reportado que las embarazadas con un nivel menor de 15 ng/ml antes de la semana 22 tienen un riesgo de preeclampsia 5 veces mayor. A su vez, los neonatos de las mujeres con preeclampsia tuvieron un riesgo de tener niveles de 25OHD < 15 dos veces mayor. Así, el déficit de vitamina D materno puede ser un factor de riesgo independiente para preeclampsia⁽⁷⁾. La suplementación con vitamina D en el embarazo temprano debe evaluarse para prevenirla⁽⁸⁾.

Los niveles de 25OHD del feto durante todo el embarazo dependen de los niveles maternos de 25OHD, que pasan a través de la placenta a la circulación fetal. Se estima que 60-80 % del nivel circulante de 25OHD en el recién nacido es de origen materno. Al nacer el bebé, sus niveles circulantes son 60-80 % de los maternos. Considerando que la vida media de la 25OHD es aproximadamente de tres semanas, los niveles de 25OHD comienzan a disminuir en el primer mes de vida si los bebés no reciben suplementación con vitamina D o comienzan a sintetizar vitamina D por exposición a la radiación solar. En los últimos años se ha recomendado limitar en los menores de 6 meses la exposición solar por el posible daño cutáneo, con lo cual hay mayor riesgo de estado nutricional inadecuado en infantes. Los niños alimentados a pecho exclusivamente son un grupo de riesgo, ya que los niveles promedio en la leche materna son bajos: ~22 UI/l (rango 15-50 UI/l) incluso en madres que reciben dosis habituales de vitamina D⁽⁹⁾.

A nivel mundial (Europa, Estados Unidos, Asia, Medio Oriente, Oceanía) se han publicado en neonatos altas prevalencias de deficiencia de vitamina D, incluso utilizando niveles de corte de 25OHD muy bajos, entre 10 y 15 ng/ml. Dichos porcentajes varían entre 10 y 96 %. Los mayores porcentajes se observaron en niños de piel oscura, especialmente de raza negra, en altas latitudes, nacidos en invierno o al final de primavera, hijos de madres con muy escasa exposición solar por razones religioso-culturales, con lactancia materna exclusiva y sin suplementación de vitamina D⁽¹⁰⁻¹⁶⁾.

Estudios efectuados en la Argentina en sangre de cordón de neonatos de Ushuaia (55° S), Río Gallegos (52° S) y Buenos Aires (34° S) al final del invierno mostraron niveles promedio de 25OHD de $4,0 \pm 2,7$, $8,9 \pm 5,7$ y $11,3 \pm 6,0$ ng/ml, respectivamente. Niveles de 25OHD ≤ 10 ng/ml se observaron en el 100 % de los neonatos de Ushuaia, 78 % de los de Río Gallegos y 28 % de los de Buenos Aires. Y niveles < 20 ng/ml en todos los de Ushuaia, 96 % de Río Gallegos y 90 % de los de Buenos Aires. En esos mismos grupos los niveles maternos oscilaron entre $6,3 \pm 4,8$, $15,1 \pm 8,1$ y $14,4 \pm 8,7$ ng/ml, con porcentajes de deficiencia severa (inferior a 10 ng/ml) en 81 % de las madres de Ushuaia, 30 % de las de Río Gallegos y el 43 % de las de Buenos Aires. La prevalencia de niveles de 25OHD < 20 ng/ml fue del 100 % en las madres de Ushuaia, 96 % en las de Río Gallegos y 81 % de las Buenos Aires^(17,18). Un estudio posterior reali-

zado en embarazadas de hospitales de la ciudad de Buenos Aires en primavera y verano mostró que el 88 % presentaban niveles de 25OHD < 30 ng/ml, siendo menores en aquellas mujeres de nivel socioeconómico bajo⁽¹⁹⁾.

- Comentarios

Una reciente revisión Cochrane determina que no hay evidencia de ventajas para la mujer embarazada con la suplementación de vitamina D, salvo para la prevención de la preeclampsia en mujeres de riesgo (hipertensas, o que ya han tenido preeclampsia en embarazos previos)⁽²⁰⁾.

En los neonatos e infantes la deficiencia de vitamina D se asocia a menor crecimiento posnatal, mayor riesgo de hipocalcemia –que si es severa puede causar incluso síndrome convulsivo y cardiomiopatía–, y se ha asociado a mayor incidencia de otras patologías como diabetes tipo 1⁽²¹⁾.

- Recomendaciones

Idealmente, habría que determinar el nivel sérico de 25OHD en mujeres embarazadas. De no ser posible, nosotros recomendamos suplementar con una dosis de 800-1.200 UI diarias. (1/⊕⊕⊕).

Actualmente se carece de evidencia que muestre la inocuidad de dosis altas intermitentes (100.000 UI o más) en mujeres embarazadas.

En neonatos e infantes de hasta 1 año de edad, la suplementación recomendada es de 400 UI diarias (1/⊕⊕⊕⊕).

1.2 Hipovitaminosis en niños y adolescentes

- Evidencia

Estudios en niños y adolescentes de EUA muestran también alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D. En una población entre 6 y 21 años, el 68 % presentaba niveles inferiores a 30 ng/ml; la tasa ascendía al 94 % en la población de raza negra *versus* el 51 % en los de raza blanca. En otras ciudades norteamericanas más del 50 % de los adolescentes hispanicos y de raza negra y el 48 % de preadolescentes presentaban niveles inferiores a 20 ng/ml^(22,23).

En países del Medio Oriente las adolescentes presentan déficit severo (25OHD menos de 10 ng/ml) con tasas del 70 % en Irán, 80 % en Arabia Saudita, y 32 % en el Líbano. Ésto se atribuye principalmente a los hábitos culturales, de casi nula exposición solar de la piel, a pesar de poseer excelente heliofanía⁽²⁴⁾.

En Asia, el 89 % de mujeres adolescentes de Pekín (China) presentaban niveles de 25OHD inferiores a 20 ng/ml, y en la India 73 % de las adolescentes tenían niveles inferiores a 12 ng/ml⁽²⁵⁾. En un reciente estudio que incluyó adolescentes de nueve países de Europa, 39 % presentaban niveles de 25OHD entre 30 y 20 ng/ml, 27 % entre 19 y 11 ng/ml y 15 % inferiores a 11 ng/ml⁽²⁶⁾.

En la Argentina se han estudiado principalmente los niños de ciudades del sur del país: Ushuaia, Río Gallegos y Comodoro Rivadavia (55° a 42° S), y se han comparado con zonas centrales como Buenos Aires y Tucumán. En niños sin suplementación con vitamina D en las ciudades nombradas, con edades entre 9 meses y 13 años, los niveles de 25OHD promedio al final del invierno oscilaron entre 9,3 y 14,1 ng/ml. En Buenos Aires (34° S) en niños de 4 a 16 años los niveles fueron 20,2 ng/ml y en Tucumán (26° S), en niños de 5 a 9 años, 19,6 ng/ml^(17,27).

En los neonatos e infantes la deficiencia de vitamina D se asocia a menor crecimiento posnatal, mayor riesgo de hipocalcemia –que si es severa puede causar incluso síndrome convulsivo y cardiomiopatía–, y se ha asociado a mayor incidencia de otras patologías como diabetes tipo 1. En la niñez y adolescencia, hasta completar el crecimiento longitudinal y el cierre de los cartílagos de crecimiento, la deficiencia severa de vitamina D aumenta el riesgo de raquitismo carencial con las consecuentes deformidades óseas⁽²⁾.

Las presentes recomendaciones de suplementación en niños y adolescentes coinciden con las de la Academia Americana de Pediatría⁽²¹⁾.

- Recomendaciones

En niños mayores de 1 año y hasta la aparición de la pubertad, la dosis recomendada es de 600 UI diarias (1/⊕⊕⊕⊕).

Desde la pubertad y hasta los 18 años de edad, la dosis recomendada es de 800-1.000 UI diarias (1/⊕⊕⊕⊕).

Raquitismo

El raquitismo carencial fue descrito por primera vez en el siglo XVII, observándose una alta incidencia con la revolución industrial, que disminuyó posteriormente mediante la suplementación con aceite de hígado de bacalao y el uso de alimentos suplementados. Sin embargo, en las últimas décadas han reaparecido casos de raquitismo tanto en Europa como en EUA, principalmente en grupos

minoritarios de inmigrantes de piel oscura (de la India y del África) o en aquellas comunidades con dietas especiales (como las macrobióticas) o con hábitos de poca exposición al aire libre. En algunos países de Asia (Mongolia, Tibet), Medio Oriente, y en ciertas regiones de África (Etiopía, Yemen) se ha observado una elevada prevalencia (entre 27 y 70 %) de raquitismo carencial^(24,28,29).

El cuadro clínico del raquitismo se caracteriza por retardo del crecimiento, ensanchamiento de las extremidades en zonas epifisarias, con tumefacción dolorosa. A veces se observa aumento de tamaño de los cartílagos costales (“rosario raquí-tico”). Cuando inician la deambulacion, los niños comienzan a deformar sus piernas. El laboratorio muestra típicamente calcemia y fosfatemia bajas y aumento de la tasa sérica de fosfatasa alcalina. La PTH sérica está elevada, y al dosar la 25OHD se comprueba la deficiencia de mayor o menor severidad. La excreción urinaria de calcio disminuye, y la reabsorción tubular de fósforo es baja. Estos cambios reflejan la baja absorción intestinal de calcio y fósforo, y el aumento de la reabsorción tubular de calcio por el hiperparatiroidismo secundario. Los signos radiológicos son deficiente mineralización epifisaria, márgenes óseos difusos, menor contraste, y disminución de los centros de osificación. La histopatología ósea es característica (ver Osteomalacia, más adelante en esta sección)⁽³⁰⁾.

Nota

Existen otras formas de raquitismo no nutricional, cuya fisiopatología y tratamiento son diferentes, y sobre las que no nos podemos extender acá.

En nuestro país se realizó un estudio para evaluar la incidencia de raquitismo nutricional en la Argentina, evaluando la incidencia por 1.000 internaciones por año en la población de 0 a 14 años. Se observó que desde el nacimiento a los 14 años la incidencia de raquitismo nutricional era 2,7 veces mayor en la Patagonia (39° a 54° S) comparada con la de la región pampeana y 8,5 veces mayor que la del resto del país, y que a medida que la latitud aumentaba en la Patagonia la incidencia también, siendo 15 veces mayor en Santa Cruz que en el noreste. Esta mayor incidencia no se daba solo en los niños del primer año de vida sino también en niños mayores, probablemente asociada a niveles bajos de 25OHD observados en todas las edades, como se ha descrito en el Sur del país⁽²⁷⁾.

Efecto del déficit de vitamina D sobre la masa ósea pico

El pico de masa ósea (masa ósea máxima alcanzada entre la 2ª y la 3ª décadas según el área esquelética evaluada) está determinado por factores endógenos (genéticos y hormonales) y exógenos (nutrición, actividad física). El efecto de la deficiencia de vitamina D y de la suplementación con vitamina D sobre la masa ósea ha sido escasamente estudiado a nivel mundial, y los resultados son controvertidos⁽³¹⁻³⁵⁾. Con el objeto de investigar el efecto de los bajos niveles invernales de vitamina D sobre la masa ósea pico, se estudió un grupo de población adulta joven (18-30 años y de ambos sexos) que habían vivido en Ushuaia (55° S) durante su infancia, adolescencia y juventud, y que nunca recibieron suplementos de vitamina D (excepto algunos en el primer año de vida). Ushuaia se caracteriza por poseer radiación ultravioleta baja, incluso nula durante el invierno⁽³⁶⁾. Este grupo se comparó con un grupo similar en edad y sexo de residentes habituales de Buenos Aires (34° S), que tiene todo el año una adecuada radiación ultravioleta. En ambas poblaciones se evaluó la densidad mineral ósea de radio distal y ultradistal y no se halló ninguna diferencia en la masa ósea entre ambas poblaciones. Sin embargo, se encontró una densidad mineral menor en radio distal en el subgrupo de mujeres de Ushuaia con ingesta habitual de calcio menor a 800 mg/día que en aquellas con ingesta mayor de 800 mg/día de calcio⁽³⁷⁾.

Osteomalacia

Las características clínicas de la osteomalacia en adultos incluyen dolor óseo, debilidad muscular, y dificultad para caminar. La debilidad muscular es a predominio proximal, y los pacientes no pueden incorporarse de una silla, subir escaleras, o quitarse una camiseta.

El laboratorio muestra las mismas características que en el raquitismo. Radiológicamente hay osteopenia y menor nitidez en los márgenes óseos. Puede haber pseudofracturas (zonas de Looser): trazos radiolúcidos a través de la placa cortical, a veces con márgenes escleróticos. En la centelleografía ósea estas zonas aparecen como puntos hipercaptantes. La densitometría ósea indica valores bajos; como la cantidad de osteoide no mineralizado es alta, al instituir el tratamiento pueden documentarse notables aumentos (hasta del 50 %) en la densidad mineral ósea. La histopatología, hecha en hueso sin descalcificar, muestra un volumen de osteoide no mineralizado superior al 5 % –y generalmente superior al 10 % – del volumen total del hueso; los

osteoclastos son numerosos ya que la resorción está acelerada; cuando se hace marcación con tetraciclina las bandas dobles no son visibles o resultan difusas, de muy baja intensidad. Las fracturas por fragilidad son otra consecuencia clínica de la afección⁽³⁰⁾.

Nota

Existen otras formas de osteomalacia no nutricional, cuya fisiopatología y tratamiento son diferentes, y sobre las que no nos podemos extender acá.

1.3 Adultos jóvenes, mujeres posmenopáusicas y adultos mayores

1.3.1 Hipovitaminosis en adultos jóvenes

- Evidencia

Este grupo etario es uno de los menos estudiados en cuanto a prevalencia de deficiencia de vitamina D. El estudio NHANES III (1988-1994) evaluó varios grupos dentro de EUA. Uno de los evaluados fueron las mujeres de 15-49 años en edad reproductiva de diferentes razas, comunicando que el 42 % de las afroamericanas y el 4,2 % de las caucásicas tenían niveles inferiores a 15 ng/ml, siendo el color de la piel factor de riesgo para tener niveles disminuidos de vitamina D, además de residir en áreas urbanas y tener obesidad⁽³⁸⁾. En el NHANES 2002-2004, 29 % de los hombres de 20-49 años y 35 % de las mujeres presentaban niveles de 25OHD < 20 ng/ml, y 73 % de los hombres y mujeres niveles < 30 ng/ml, valores inferiores a los observados en el NHANES III 1988-1994, quizás por la tendencia a mayor uso de protectores solares, menor actividad al aire libre y mayor índice de masa corporal⁽³⁹⁾.

En Buenos Aires se evaluó un grupo de jóvenes de edad promedio 29,8 años, que al final del invierno presentaban niveles promedio de 25OHD de 17,1 ng/ml (70,6 % < 20 ng/ml) y en verano 32,5 ng/ml, con solo el 15,6 % por debajo de 20 ng/ml⁽⁴⁰⁾. En un grupo de hombres y mujeres de 24 a 52 años de Buenos Aires los niveles invernales eran de 20,7 ng/ml (63 % con < 20 ng/ml)⁽⁴¹⁾.

- Recomendaciones

Recomendamos suplementar con dosis de 1.000-2.000 UI diarias (1/⊕⊕⊕⊕).

1.3.2 Hipovitaminosis en mujeres posmenopáusicas

- Evidencia

Un estudio multicéntrico que incluyó 2.589 mujeres posmenopáusicas de 18 países de 5 conti-

nentes, la mayoría de ellas con fracturas (50 %) o T-score inferior a -2,5, halló en promedio niveles inadecuados (≤ 30 ng/ml) en el 59 %, con un rango entre 50,8 y 80,6 %, correspondiendo este último a mujeres de Medio Oriente, debido principalmente a que a pesar de tener buena radiación UV, por razones culturales no se exponen al sol⁽⁴²⁾. Los factores de riesgo con mayor asociación con niveles inadecuados eran, entre otros: raza asiática, índice de masa corporal mayor de 30 kg/m², vivir en latitudes lejanas del Ecuador, tener una salud delicada, no haber conversado previamente con su médico la importancia de la suplementación con vitamina D, poseer piel más oscura, no haber recibido suplementación con vitamina D o tenerla en dosis menores a 400 UI diarias. En Asia y Medio Oriente se han publicado niveles promedio muy bajos de 25OHD (4-12 ng/ml) y en África los menores niveles corresponden a los países con mayoría de población musulmana (Argelia, Túnez, Etiopía), principalmente en mujeres que utilizan velos, o cobertura total (*niqab*).

En la Argentina diferentes trabajos –principalmente en mujeres que consultaban en servicios especializados para evaluar la presencia de osteoporosis– se estudiaron los niveles de 25OHD, reportándose en mujeres posmenopáusicas de 40-59 años niveles inferiores a 20 ng/ml en 35-43 % al final del invierno y en 13-21 % al final del verano⁽⁴³⁾. En diferentes grupos de mujeres de 60 años de edad promedio con densidad ósea normal o disminuida, los niveles al final del invierno estaban entre 12 y 15 ng/ml⁽⁴⁴⁾.

Un estudio reciente determinó que hay una curva dosis/respuesta en mujeres posmenopáusicas suplementadas con vitamina D₃. Una dosis diaria de 800 UI pudo elevar el nivel sérico de 25OHD a más de 20 ng/ml en 97 % de las pacientes⁽⁴⁵⁾.

- Recomendaciones

Recomendamos suplementar con dosis de 1.000-2.000 UI diarias (1/⊕⊕⊕⊕).

1.3.3 Hipovitaminosis en adultos mayores

- Evidencia

Con el envejecimiento se producen varias alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y el metabolismo mineral en general. Existe una disminución de la formación de vitamina D por disminución del sustrato en la piel. Se ha demostrado que ante el mismo estímulo de

radiación ultravioleta el individuo mayor (entre 62-80 años) produce aproximadamente un 73 % menos de vitamina D que el adulto joven, lo cual sumado a menor exposición a la radiación solar por disminución de la movilidad, y aún más por internación en geriátricos, lleva a tener menores niveles circulantes de 25OHD, con una alta incidencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D. Paralelamente los niveles del metabolito activo, calcitriol, disminuyen, así como el número de los receptores intestinales de vitamina D, por lo que cae la absorción de calcio. Los niveles de PTH aumentan en respuesta a estos cambios, lo mismo que la resorción ósea, causando una disminución de la masa ósea. La insuficiencia/deficiencia tiene efecto sobre la función muscular observándose mayor número de caídas, las cuales favorecen (junto con los factores previamente nombrados) las fracturas osteoporóticas⁽²⁾.

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en ancianos varía entre 40 y 90 % en Europa (Euronut-Seneca), siendo mayor en países con menor latitud que los escandinavos, probablemente por la mayor ingesta de vitamina D en estos últimos, tanto por la fortificación de sus alimentos como por la ingesta de pescados grasos. También se ha descrito alta incidencia de deficiencia de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario en pacientes con fracturas osteoporóticas^(46,47).

Un estudio realizado por la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral en mayores ambulatorios sanos de 65 años de las zonas Norte, Central y Sur del país mostraron porcentajes de deficiencia de 25OHD (< 20 ng/ml) en 52, 64 y 87 %, respectivamente; y niveles inadecuados (< 30 ng/ml) en 82, 90 y 98 %, respectivamente⁽⁴⁸⁾. En la ciudad de Buenos Aires los que tenían menores niveles de 25OHD eran los de menor ingreso, menor ingesta de alimentos ricos en vitamina D y menor exposición solar⁽⁴⁹⁾.

Otros estudios en ancianos ambulatorios de edad promedio 71 años, hallaron niveles de 25OHD de 17 ng/ml en invierno, con < 20 ng/ml en el 65 %; en verano los niveles promediaron 28,6 ng/ml, con < 20 ng/ml en 47 %. Los institucionalizados mostraron niveles promedio muy bajos de 25OHD: 7-12 ng/ml en invierno y 14 ng/ml en verano^(50,51).

- Recomendaciones

Recomendamos suplementar con dosis de 1.000-2.000 UI diarias (1/⊕⊕⊕⊕).

2.0 GRUPOS CON RIESGO DE PRESENTAR DÉFICIT DE VITAMINA D

La "Guía de Evaluación, Tratamiento y Prevención de la deficiencia de Vitamina D" elaborada por los expertos designados por la *Endocrine Society* y publicada en 2011 establece que no hay evidencia que justifique un tamizaje masivo de la población buscando el déficit⁽⁶⁾. Agregan que este debería investigarse en los grupos de riesgo. Sin duda, la lista de enfermedades y fármacos asociados a hipovitaminosis D se fue incrementando en las últimas décadas:

- 1) Osteoporosis
- 2) Síndromes de malabsorción: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, enteritis posradiación⁽⁴²⁾
- 3) Enfermedad renal crónica^(53,54)
- 4) Insuficiencia hepática
- 5) Hiperparatiroidismo
- 6) Fármacos: anticonvulsivantes, glucocorticoides, ketoconazol, colestiramina, algunos tratamientos del SIDA
- 7) Adultos mayores con historia personal de caídas o de fracturas no traumáticas
- 8) Obesidad (definida por IMC > 30 kg/m²)
- 9) Enfermedades granulomatosas, linfomas
- 10) Enfermedades neurológicas crónicas: parkinsonismos, esclerosis múltiple, etc.
- 11) Cáncer
- 12) Trasplantados

Osteoporosis

Durante muchos años se ha medicado a los pacientes osteoporóticos sin realizar dosajes de vitamina D sérica, con las dosis que teóricamente estaban indicadas. El aporte de calcio en la dieta (o mediante suplementos farmacológicos) para asegurar 1-1,5 g/día de ese elemento, y la suplementación con vitamina D (800-1.000 UI/día) es la recomendación corriente para pacientes con osteopenia u osteoporosis que deban iniciar o continuar un programa terapéutico o preventivo^(56,57).

Sin embargo, la comprobación de que pacientes en teoría bien tratados tienen niveles de 25OHD inferiores a 30 ng/ml hace pensar que si el nivel basal previo es muy bajo, nunca se llegará al nivel objetivo con las dosis "usuales" de tratamiento. Por lo tanto, resulta conveniente el dosaje en estos pacientes, para permitir la adecuación de la dosis.

Recordemos que los pacientes con osteoporosis posmenopáusica y senil son un grupo de riesgo:

en ellos la deficiencia de vitamina D es común⁽⁵⁸⁾, y debería procurarse su diagnóstico y tratamiento adecuado^(2,59-61).

La suplementación con vitamina D contribuye a atenuar el hiperparatiroidismo secundario, tan frecuente en ancianos. La administración de vitamina D en ancianos disminuye la frecuencia de caídas entre 13 y 22 %⁽⁶²⁾. Se ha encontrado una asociación positiva entre los niveles de calcidiol y la función muscular (velocidad de marcha, rapidez en incorporarse desde la posición sentada, mejoría del balance corporal y de la función de los miembros inferiores)⁽⁶³⁾.

La recomendación actual es favorable a la inclusión de vitamina D en cualquier plan terapéutico antiosteoporótico, y sobre todo en pacientes de edad avanzada^(64,65).

Insuficiencia hepática crónica

Los niveles de 25OHD pueden ser bajos por alteración de su síntesis, pero sería necesario un compromiso severo de su función para que ésto ocurra. La enfermedad hepática puede también producir disminución de su absorción por alteración de la producción de ácidos biliares o por edema intestinal asociado a la hipertensión portal. Además, la hipovitaminosis D y la baja masa ósea son complicaciones conocidas de cualquier hepatopatía "colestásica" que altere la producción o el flujo de bilis (la cirrosis biliar primaria es el principal ejemplo)⁽⁵⁵⁾. Un estudio de 118 pacientes con enfermedad hepática mostró una prevalencia de hipovitaminosis del 92 % en pacientes con hepatitis C (la mitad con cirrosis)^(66,67).

Se ha reportado que muy bajos niveles de vitamina D pueden aumentar los efectos colaterales del interferón, que se utiliza como tratamiento en algunos casos; incluso existen reportes de que pacientes con hepatitis C responden peor al tratamiento con interferón si existe déficit de vitamina D⁽⁶⁸⁾.

Antiepilépticos

Los anticonvulsivantes fenitoína, fenobarbital y primidona tienen una clara asociación con densidad mineral ósea disminuida; la carbamazepina y el valproato tienen un efecto similar. Todas estas drogas pueden inducir osteomalacia posiblemente por inducción del catabolismo de la vitamina D⁽⁶⁹⁾.

Glucocorticoides

Un reciente estudio comparó el nivel de 25OHD entre usuarios de corticoides y no usuarios, en-

contrando un nivel menor de 10 ng/ml en 11 % de los usuarios frente a un 5 % de los no usuarios⁽⁷⁰⁾.

Obesidad

La grasa corporal “secuestra” la vitamina D. Wortsman y col. compararon hace ya una década a sujetos con IMC mayor de 30 con otros de menos de 25. Ante una exposición a rayos UV (UV-B) ambos grupos aumentaron su nivel de 25OHD a las 24 horas, pero en los obesos el aumento fue la mitad que en los controles. El contenido del precursor en la piel y su transformación en vitamina D fue similar en ambos grupos. También administraron vitamina D₂ en alta dosis, y el aumento observado en sangre no fue diferente, aunque fue menor en los obesos, concluyendo que éstos necesitan dosis mayores⁽⁷¹⁾. Estudios en niños y adolescentes también confirmaron el déficit en la obesidad⁽⁷²⁾. Recientemente se ha publicado un estudio nacional que mostró correlación negativa entre IMC y nivel de vitamina D⁽⁷³⁾.

Enfermedades granulomatosas, linfomas

El déficit de 25OHD se produce por aumento de la síntesis de calcitriol.

Enfermedades neurológicas crónicas

Se ha descrito una alta prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con esclerosis múltiple⁽⁷⁴⁾, y con extrapiramidalismo⁽⁷⁵⁾.

Trasplantes

Todos los trasplantes de órganos han sido asociados a osteoporosis y fracturas. Cada uno de ellos presenta características especiales, ya que la fisiopatología por la que presentan este problema pretrasplante difiere según la falla sea cardíaca, renal, hepática, etc. Se agrega luego la pérdida inducida por los medicamentos inmunosupresores que acompañan al trasplante, y el reposo posterior. El déficit de vitamina D debe ser pesquisado y corregido previamente a la intervención⁽⁵²⁾.

3.0. Situaciones especiales

3.1 Sujetos que habitan en zonas con poca irradiación solar: esto ha sido expuesto en la Sección Epidemiología, que antecede. Pero conviene mencionar acá un particular grupo de riesgo: el constituido por los integrantes de las campañas antárticas, que (partiendo de zonas centrales del país), presentan adecuados niveles de 25OHD al comenzar las mismas, los que disminuyen un 50 % durante su estadía en la Antártida⁽⁷⁶⁾.

3.2 Sujetos que requieren filtros solares altos por patología dermatológica: melanoma, lupus, entre otros.

4.0 Nuevas asociaciones de déficit de vitamina D con numerosas enfermedades

En los últimos tiempos se ha reportado asociación de distintas afecciones con el déficit, tal el caso de hipertensión, diabetes tipo 2, cáncer (especialmente de mama y de colon), esquizofrenia, depresión, asma, enfermedades autoinmunes (diabetes tipo 1, artritis reumatoidea, lupus), infecciones, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, y otras¹. No existen trabajos que muestren que la administración de vitamina D prevenga o mejore la evolución de estas enfermedades, aunque es posible que esto ocurra en el futuro. En algunas de ellas existen trabajos que muestran que los sujetos con los niveles más bajos de vitamina D, seguidos por años, desarrollan con más frecuencia esas afecciones que los que tienen los niveles más altos, que de esa manera parecerían prevenir la enfermedad. Esto se ha observado en cáncer de colon y otros cánceres, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, insulinoresistencia y diabetes tipo 2.

5.0 Metodología de dosaje de 25 hidroxivitamina D

El primer ensayo de 25 hidroxivitamina D (25OHD) fue desarrollado por Haddad y col. en 1971⁽⁷⁷⁾. Ese ensayo usaba como ligando a la proteína transportadora de vitamina D y requería de una purificación de la muestra con cromatografía a baja presión. Belsey y col.⁽⁷⁸⁾ intentaron simplificarlo eliminando el paso cromatográfico, generando así los llamados ensayos “directos”. Con el tiempo se concluyó que estos ensayos tenían muchos problemas de matriz y que informaban resultados más elevados por interferencias de metabolitos que no eran purificados en el proceso cromatográfico.

El primer radioinmunoensayo utilizando un anticuerpo coespecífico para 25OHD₂ y 25OHD₃ fue publicado por Hollis y col. en 1985 usando como trazador 25OHD tritinado⁽⁷⁹⁾. Luego, este ensayo fue modificado en 1993 con la incorporación del 25OHD iodinado como trazador⁽⁸⁰⁾.

Este proceso de mejora continua fue acompañado por el desarrollo de técnicas como HPLC y cromatografía líquida-espectrometría de masa (LC-MS). Ambos métodos pueden cuantificar por separado la 25OHD₂ y la 25OHD₃ pero no separan el isómero 3-epi-25OHD₃ de la 25OHD₃. Requieren personal especializado, equipos que no están al

alcance de todos los laboratorios, y en general la producción de resultados es más lenta.

Durante más de una década se ha usado el radioinmunoensayo para reportar el estado nutricional de vitamina D en todo el mundo y para definir niveles de corte clínicos⁽⁸⁰⁾. Actualmente se han desarrollado ensayos de 25OHD adaptables a varias plataformas automáticas de más fácil acceso para los laboratorios. La mayoría de estos ensayos comerciales usan anticuerpos coespecíficos para 25OHD₂ y 25OHD₃. A la fecha de escritura de estos comentarios, se esperan mayores datos y experiencia internacional para evaluar el desempeño de los mismos y concluir si estos datos son comparables con ensayos anteriores. Numerosos trabajos han sido publicados y podemos concluir que es imprescindible que cada método sea evaluado con precaución, ya que dos métodos pueden ser comparables en ciertos rangos de concentración de 25OHD y no en otros rangos⁽⁸¹⁾. Las diferencias entre métodos publicados hasta la fecha ponen en duda el uso de un único valor de corte y sugieren que la prevalencia de déficit es ensayodependiente.

5.1 Método de referencia

Se ha propuesto a la LC-MS con dilución isotópica, con buena exactitud y precisión y baja susceptibilidad a la interferencia de otros metabolitos⁽⁸²⁾. Este método ha sido reconocido por el *Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine* y puede proveer la base para que sean evaluados otros métodos. Más recientemente, otro laboratorio ha publicado su propuesta como método de referencia⁽⁸³⁾.

5.2 Estandarización

Muchos trabajos publicados y comparaciones entre laboratorios han reportado enormes discrepancias entre los datos de 25OHD. Una de las razones (no la única), de estas discrepancias era la ausencia de un

Estándar de Referencia Internacional de 25OHD que pudiera utilizarse en la calibración de los ensayos⁽⁸⁴⁾.

Se sabe que si distintos laboratorios con igual metodología (p. ej., LC-MS) utilizan un mismo estándar, mejora significativamente el desempeño de ese ensayo⁽⁸⁵⁾. El Instituto Nacional de Estándares y Tecnología de los Estados Unidos (NIST) ha desarrollado un calibrador primario, el SRM 2972, que consiste en soluciones de calibradores (tanto de 25OHD₂ como de 25OHD₃) útiles para calibrar los instrumentos que dosan 25OHD. Estas soluciones están en altas concentraciones, con el fin de poder diluirlas y construir curvas de calibración.

El mencionado Instituto también ha desarrollado un material de referencia para la 25OHD. El SRM 972 consiste en cuatro *pools* de suero, cada uno con valores asignados de 25OHD₃, 25OHD₂, de ambos y de 3 epi-25OHD₃ con el objetivo de ofrecer un punto (reproducibile), de comparación y así validar la exactitud⁽⁸⁶⁾. Cabe destacar que este material presenta problemas de conmutabilidad por lo que se está desarrollando otro (SRM 972a). Actualmente se esperan resultados de un importante estudio de estandarización (del cual participan proveedores de ensayos) en el que se busca que los métodos sean trazables al Método de Referencia (calibrado con SRM 2972 y validado con SRM 972).

5.3 Informe del laboratorio

Como en la República Argentina están aprobadas la vitamina D₂ (ergocalciferol) y la vitamina D₃ (colecalciferol) para prescripción farmacéutica, se aconseja utilizar métodos que cuantifiquen tanto la 25OHD₂ como la 25OHD₃; es decir, convendría que los laboratorios informaran la vitamina D total. Para los laboratorios que puedan cuantificar individualmente los dos metabolitos (25OHD₂ y 25OHD₃), no se recomienda informarlos por separado, ya que ello puede generar confusión en el médico clínico no especializado.

Listado de ensayos comerciales disponibles

Ensayo	Empresa	% reactividad cruzada 25OHD3	% reactividad cruzada 25OHD2	% reactividad cruzada 24,25OH2D	% reactividad cruzada C3-epi-25OHD
RIA	Diasorin	100	100	100	–
Liaison	Diasorin	100 (100)	100 (100)	–	1,3 (100)
Advia Centaur	Siemens	97,4 (30)	106 (30)	–	1,0 (100)
Elecsys total vitamin D	Roche	98 (50)	81 (50)	121 (50)	93 (50)
Architect	Abbott	105 (100)	82	112 (20)	2,7 (100)
RIA coated tube	Diasource	100	100	95	–
ELISA	Diasource	100	83	100	0,2
ELISA	Inmunodiagnostik	100	23,4	–	–

Nota: Los datos se extrajeron de los insertos de los equipos. Entre paréntesis figura la concentración en ng/ml del metabolito evaluado para reactividad cruzada.

6.0 Tratamiento

6.1 Niveles séricos adecuados de 25OHD

- Evidencia

La correlación inversa entre PTH y 25OHD ha sido observada en sujetos de toda edad, incluso niños y ancianos^(87,88). Se han publicado diversos niveles de corte por debajo de los cuales se considera que se produce un hiperparatiroidismo secundario, pero la mayoría se concentra entre 28 y 32 ng/ml^(89,90).

No solo se ha considerado la concentración normal de PTH sérica para definir el nivel adecuado de calcidiol sérico, sino que también se ha tomado en cuenta la más efectiva absorción intestinal de calcio: comparando dos grupos de mujeres posmenopáusicas, Heaney y col. hallaron que la absorción de calcio era 65 % mayor en las que tenían un nivel sérico de 35 ng/ml que en las que tenían 20 ng/ml⁽⁹¹⁾. Otro indicador es la tasa de pérdida ósea, mayor en sujetos que tienen niveles de calcidiol inferiores a 30 ng/ml⁽¹⁾, y la asociación de una mayor DMO con niveles superiores a 35-40 ng/ml⁽⁹²⁾.

La suficiencia de vitamina D asegura, además, una buena función neuromuscular, y contribuiría a disminuir las caídas en población añosa⁽⁹³⁾, la que por otra parte sufre una disminución en el número de VDR en el tejido muscular, mayor cuanto mayor la edad e independiente de los niveles séricos de calcidiol⁽⁹⁴⁾.

- Recomendaciones

Nosotros consideramos como óptimos los niveles superiores a 30 ng/ml, tanto para las acciones clásicas como para las no clásicas (1/⊕⊕⊕⊕).

Los niveles séricos se consideran “normales” cuando superan los 30 ng/ml (1/⊕⊕⊕⊕).

Se consideran “insuficientes” cuando están entre 20 y 29 ng/ml (1/⊕⊕⊕).

Se consideran “deficientes” cuando están entre 10 y 19 ng/ml (1/⊕⊕⊕).

La deficiencia se considera *severa* cuando los niveles están por debajo de 10 ng/ml (1/⊕⊕⊕).

6.2 Esquemas de administración de vitamina D

Los esquemas terapéuticos son varios y deben ser adecuados a cada paciente: la suplementación del calciferol puede ser diaria, semanal, quincenal, mensual o trimestral, y las dosis varían de acuerdo al intervalo de administración. El esquema sema-

nal tiende a favorecer la adherencia en personas ancianas (p. ej., 5 gotas/semana de una solución que contiene 60.000 UI/ml aporta un promedio diario de 2.100 UI de vitamina D, y es fácil de recordar).

El aumento del calcidiol sérico parece ser inversamente proporcional al nivel basal del sujeto suplementado⁽⁹⁵⁾.

Deberían considerarse dos etapas en el tratamiento con vitamina D para un sujeto cuya concentración sérica de 25OHD es inferior a 30 ng/ml:

- Una fase de corrección del déficit, que durante un tiempo utiliza dosis altas de vitamina D⁽⁹⁶⁾.
- Una etapa de mantenimiento, donde las dosis administradas tienen como objetivo mantener la concentración sérica de 25OHD en el rango deseable.

Durante estas dos fases, con frecuencia es necesario administrar dosis mayores que las *ingestas recomendadas* (ver el **Apéndice 1**).

La ventana terapéutica de la vitamina D es amplia, y el riesgo de intoxicación es bajo; casi nunca ocurre con niveles de 25OHD inferiores a 150 ng/ml⁽⁹⁵⁾. Diversos estudios han demostrado que dosis de hasta 4.000 UI/día no tienen consecuencias sobre la calcemia o la calciuria⁽⁹⁷⁾.

Las dosis *para corregir el déficit* serán 2.000-5.000 UI/día, 50.000 UI/semana, o 100.000 UI cada 15-30 días, hasta alcanzar niveles adecuados, lo que generalmente ocurre en un lapso cercano a 2-3 meses. (1/⊕⊕⊕⊕) Se sugiere controlar los niveles alcanzados a los 3 meses, por la variedad de respuesta individual⁽⁹⁸⁾.

En pacientes urémicos en hemodiálisis, una dosis eficaz es la de 100.000 UI mensuales, por tiempo indefinido⁽⁹⁹⁾. (2/⊕⊕)

Para *mantener* un nivel sérico de 25OHD superior a 30 ng/ml se puede administrar una dosis diaria (800-2.000 UI), o 1 frasco de 100.000 UI cada 1-3 meses (1/⊕⊕⊕) dependiendo de la preferencia del paciente y de lo que indiquen los análisis durante el seguimiento (1/3 de los pacientes logran el objetivo con la dosis mensual, 1/3 con la dosis bimestral, y 1/3 con la dosis trimestral)⁽⁹⁷⁾. Algunos expertos consideran que 4.000 UI diarias es una dosis de mantenimiento aceptable.

Los niveles máximos de ingesta se han establecido según el grupo etario: 1.000 UI de 0 a 6 meses, 1.500 entre 6 y 12 meses, 2.500 de 1 a 3 años, 3.000 de 4 a 6 años y 4.000 de 9 años en adelante⁽¹⁰⁰⁾. En mayores de 19 años pertenecientes a grupos de

riesgo la dosis nunca debería superar las 10.000 UI diarias⁽⁶⁾. (1/⊕⊕⊕⊕)

Estas recomendaciones se aplican también a hombres en riesgo de sufrir hipovitaminosis D o que probablemente la tengan⁽¹⁰¹⁾.

6.3 ¿Debe administrarse vitamina D₂ o D₃?

No hay ningún estudio que demuestre un efecto diferente de estos isómeros sobre el receptor de vitamina D. A los fines prácticos, tienen similar acción biológica. Desde el punto de vista del seguimiento con dosajes de 25OHD sérica, como hay una tendencia generalizada al uso de ensayos que miden vitamina D sérica “total” (D₂ + D₃), no debería haber problema en evaluar el impacto del tratamiento. En todo caso, cuando se indican intervalos largos entre dosis, conviene indicar vitamina D₃, ya que su vida media sérica es mayor que la de D₂⁽¹⁰²⁾.

El **Apéndice 2** enumera todas las especialidades farmacéuticas que se comercializan en el país, y que contienen vitamina D₂ (ergocalciferol) o vitamina D₃ (colecalfiferol) como monodroga.

Agradecimiento: Los autores agradecen al Dr. Claudio González por sus valiosas sugerencias sobre la calificación de la evidencia.

Conflictos de interés: A. Sánchez ha recibido honorarios de Spedrog Caillon como disertante y de TRB Pharma como autor de una monografía; J. L. Mansur ha recibido honorarios de TRB Pharma como autor de una monografía; B. Oliveri ha recibido honorarios de TRB Pharma como disertante. Los demás autores no declaran conflictos de interés.

APÉNDICE 1

CONTROVERSIA SOBRE NIVEL ÓPTIMO Y DOSIFICACIÓN

La *Endocrine Society* publicó en 2011 sus Guías de Práctica Clínica sobre Evaluación, Tratamiento y Prevención del Déficit de Vitamina D.⁽⁶⁾ El *Institute of Medicine* (IOM) ya había publicado sus recomendaciones sobre ingesta dietaria de calcio y vitamina D⁽¹⁰⁰⁾. Había discrepancias con respecto a los niveles séricos óptimos de 25OHD y a las dosis convenientes de la vitamina. Después la polémica continuó, y los expertos de ambas instituciones han vuelto a exponer sus argumentos por escrito. En abril de 2012 el *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* publicó en el mismo número los artículos de ambos grupos, con puntos de vista contrapuestos^(103,104).

El IOM no está de acuerdo con el concepto de que un nivel sérico de 25OHD de 30 ng/ml sea más beneficioso para la salud que uno de 20 ng/ml, y menciona que considerar “en riesgo” a los grupos

enumerados por la *Endocrine Society* ocasionaría estudiar a un número muy amplio de personas con costos económicos considerables para la salud pública. Por su parte, los expertos de la *Endocrine Society* consideran que las opiniones del IOM son incorrectas, y además dirigidas solo a políticas sanitarias y de fortificación de alimentos, pero no aplicables para la atención de pacientes.

Considerando que el nivel “deseable” de 25OHD se ha establecido en base a los efectos biológicos sobre el metabolismo mineral y óseo (valor por debajo del cual la PTH se eleva para compensar el déficit, con consecuencias negativas para la DMO y el riesgo de fractura), y que cada vez más se ha asociado a la vitamina D con efectos “no clásicos” (prevención de enfermedad cardiovascular, hipertensión, cáncer, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, complicaciones del embarazo, infecciones, cáncer, etc.), es posible que en el futuro se establezcan dosis mayores de vitamina D para la prevención de algunas de estas enfermedades.

APÉNDICE 2
PRODUCTOS COMERCIALES EN EL MERCADO ARGENTINO QUE CONTIENEN
VITAMINA D COMO MONODROGA

Vitamina D₃ (colecalfiferol)			
Nombre	Laboratorio	Presentación	Concentración
Oravil	TRB Pharma	Solución oleosa bebible 2 ml	50.000 UI/ml
Osteodyn	Montpellier	Solución oleosa bebible 2 ml	50.000 UI/ml
Sterogyl	Spedrog Caillon	Solución oleosa bebible 2 ml	50.000 UI/ml
Sterogyl 400	Spedrog Caillon	Gotas, frasco 10 ml	400 UI/gota
Sterogyl 1000	Spedrog Caillon	Gotas, frasco 10 ml	1.000 UI/gota
Sterogyl BC	Spedrog Caillon	Gotas, frasco 10 ml	100 UI/gota
Trevix 400	Roux Ocefa	Comprimidos x 30	400 UI/comp
Trevix 2800	Roux Ocefa	Comprimidos x 8	2.800 UI/comp

(Existen asociaciones de vitamina D₃ con otras vitaminas, con calcio, con alendronato, etc.)

Vitamina D₂ (ergocalciferol)			
Nombre	Laboratorio	Presentación	Concentración
Ostelín Potencia 100	Roemmers	Gotas, frasco 10 ml	500 UI/gota
Raquierol	Roemmers	Gotas, frasco 4 ml	2.400 UI/gota
Tanvimil D	Raymos	Gotas, frasco 10 ml	300 UI/gota

(Existen asociaciones de vitamina D₂ con otras vitaminas, con calcio, con flúor, etc.)

BIBLIOGRAFÍA

- Sánchez A.** Vitamina D. Actualización. Rev Med Rosario 76:70-87, 2010
- Sánchez A, Puche R, Zeni S. y col.** Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea. Rev Esp Enf Metab Óseas 11: 201-17, 2002 (Parte I); 12:14-29, 2003 (Parte II)
- Bikle D, Adams J, Christakos S.** Vitamin D: production, metabolism, mechanism of action, and clinical requirements. En: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 7th edition (Rosen, C.J.; editor principal). Washington DC; Am Soc for Bone Mineral Res, 2008. Págs 141-9
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour J. y col.** Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporos Int 20:1807-20, 2009
- Ross A, Manson J, Abrams S. y col.** The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 96:53-8, 2011
- Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H. y col.** Evaluation, Treatment, and Prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 96: 1911-30, 2011
- Bodnar L.** Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 92:3517-22, 2007
- Hollis B.** Vitamin D supplementation during pregnancy: double blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. J Bone Miner Res 26: 2341-57, 2011
- Leerbeck E, Søndergaard H.** The total content of vitamin D in human and cow's milk. Br J Nutr 44:1276-86, 1980
- Molla A, Al Badawi M, Hammoud M. y col.** Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait. Pediatr Int 47:649-52, 2005
- Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi P, Bhatia V.** High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. Am J Clin Nutrition 81:1060-4, 2005
- Lee J, Smith J, Philipp B, Chen T, Mathieu J, Holick M.** Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. Clin Ped (Phila) 46:42-4, 2007
- Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig M.** Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. Clin Endocrinol 70:372-7, 2009
- Bodnar L, Simhan H, Powers R, Frank M, Cooperstein E, Roberts J.** High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. J Nutr 137:447-52, 2007
- Bassir M, Laborie S, Iapillone A. y col.** Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. Acta Paediatr 90:577-9, 2001
- Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou**

- A, y col.** Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int* 78:337-42, 2006
17. **Tau C, Bonifacino M, Scaiola E. y col.** Niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D en población materno infantil de zonas de riesgo del país: provincias de Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego. *Med Inf* 9:199-204, 2004
 18. **Oliveri M, Mautalen C, Alonso A. y col.** Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 53: 315-20, 1993
 19. **Oliveri B, Parisi M, López L, Brito G, Zeni S, Fernández C.** Calcium and vitamin D nutritional status during pregnancy (Abstract). *J Bone Miner Res* 24 (Suppl 1), 2009. Disponible en: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=51d4e88b-f79d-47e2-a15b-134f0c57b52e>
 20. **De-Regil L, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas J.** Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD008873, 2012
 21. **Wagner C, Greer F.** American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 122:1142-52, 2008
 22. **Gordon C, DePeter K, Feldman H, Grace E, Emans S.** Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158:531-7, 2004
 23. **Sullivan S, Rosen C, Halteman W, Chen T, Holick M.** Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Ass* 105:971-4, 2005
 24. **Fraser D.** Vitamin D-deficiency in Asia (review). *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90(1-5):491-5, 2004
 25. **Foo L, Zhang Q, Zhu K. y col.** Relationship between vitamin D status, body composition and physical exercise of adolescent girls in Beijing. *Osteoporos Int* 20:417-25, 2009
 26. **González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C. y col.** Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr* 17:1-10, 2011.
 27. **Oliveri M, Ladizesky M, Sotelo A, Griffio S, Ballesteros G, Mautalen C.** Nutritional rickets in Argentina. En: *Nestlé Nutrition Workshops: Rickets*. Raven Press, New York, (21), págs 233-45, 1991
 28. **Wondale Y, Shiferaw F, Lulseged S.** A systematic review of nutritional rickets in Ethiopia: status and prospects. *Ethiop Med J* 43:203-10, 2005
 29. **Underwood P, Margetts B.** High levels of childhood rickets in rural North Yemen. *Soc Sci Med* 24:37-41, 1987
 30. **Lips P, van Schoor N, Braverboer N.** Vitamin D-related disorders. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th edition (Rosen, C.J.; editor principal). Washington DC; American Society for Bone and Mineral Research, pág. 329-35, 2008
 31. **Winzenberg T, Powell S, Shaw K, Jones G.** Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 342: c7254, 2011. doi: 10.1136/bmj.c7254
 32. **Outila T, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C.** Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 74:206-10, 2001
 33. **Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Nuotio I, Irjala K, Leino A, Viikari J.** Vitamin D attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-year prospective study. *Am J Clin Nutr* 76:1446-53, 2002
 34. **Kristinsson J, Valdimarsson O, Sigurdsson G, Franzson L, Olafsson I, Steingrimsdottir L.** Serum 25(OH)D levels and bone mineral density in 16-20 years-old girls: lack of association. *J Intern Med* 243:381-8, 1998
 35. **Välimäki VV, Alftan H, Lehmuskallio E. y col.** Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 89:76-80, 2004
 36. **Ladizesky M, Lu Z, Oliveri M, San Román N, Holick M, Mautalen C.** Solar ultraviolet-B radiation and photoproduction of vitamin D in Central and Southern areas of Argentina. *J Bone Min Res* 10:545-9, 1995
 37. **Oliveri M, Wittich A, Mautalen C, Chaperón A, Kizlansky A.** Peripheral bone mass is not affected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. *Calcif Tissue Int* 67:220-4, 2000
 38. **Nesby-O'Dell S, Scalón K, Cogswell M. y col.** Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 76: 187-92, 2002
 39. **Looker A, Pfeiffer C, Lacher D, Schleicher R, Picciano M, Yetley E.** Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 88:1519-27, 2008
 40. **Fassi J, Russo Picasso M, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L.** Variaciones estacionales de 25-hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 63:215-20, 2003
 41. **Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen C.** Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the normal population of Buenos Aires: its seasonal variation]. *Medicina (B Aires)* 47:268-72, 1987
 42. **Lips P.** Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103(3-5):620-5, 2007
 43. **Fradinger E, Zanchetta J.** Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 59:449-52, 1999
 44. **Seijo M, Mastaglia S, Somoza J, Bagur A, Oliveri B.** Efecto de la suplementación de diferentes dosis de vitamina D2 y D3 sobre los niveles de 25 hidroxivitamina D y el metabolismo óseo (resumen). *Actual Osteol* 4(Supl. 1):S71, 2008

45. **Gallagher J, Sai A, Templin T I, Smith, L.** Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women. A randomized trial. *Ann Intern Med* 156:425-37, 2012
46. **van der Wielen R, Lowl M, van der Berg H. y col.** Serum 25OHD concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 346:207-10, 1995
47. **Gloth F, Gunberg C, Hollis B, Haddad JG, Tobin J.** Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 274:1683-6, 1995
48. **Oliveri B, Plantalech L, Bagur A. y col.** High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 58:337-42, 2004
49. **Plantalech L, Fassi J, Pozzo M, y col.** Hypovitaminosis D in elderly people living in an overpopulated city: Buenos Aires. En: *Focus in Nutrition Research*. Tony P. Starks, editor. New York; Nova Science Publishers, 2006. Págs 149-63
50. **Plantalech L, Knoblovits P, Cambiasso E. y col.** Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 57:29-35, 1997
51. **Portela M, Mónico A, Barahona A, Dupraz H, Sol Gonzales-Chaves M, Zeni S.** Comparative 25-OH-vitamin D level in institutionalized women older than 65 years from two cities in Spain and Argentina having a similar solar radiation index. *Nutrition* 26:283-9, 2010
52. **Bikle D.** Vitamin D insufficiency/deficiency in gastrointestinal disorders. *J Bone Miner Res* 22(Suppl 2): V50-4, 2007
53. **Holick M.** Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial* 18:266-75, 2005
54. **Del Valle E, Negri A, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta J.** Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 11: 315-21, 2007
55. **Fisher L, Fisher A.** Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:513-20, 2007
56. **Schurman A, Bagur A, Claus-Hermsberg H, Messina OD, Negri AL, Sánchez A, González C, Diehl M, Rey P, Gamba J, Chiarpenello J, Moggia MS, Mastaglia S.** Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 73:55-74, 2013
57. **Salica D, Buceta A, Palacios S, Sánchez A, y col.** Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. *Rev Argent Osteol* 9:4-44, 2010
58. **Guardia G, Parikh N, Eskridge T, Phillips E, Divine G, Rao D.** Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications. *Osteoporos Int* 19:13-9, 2008
59. **Geller J, Adams J.** Vitamin D therapy. *Curr Osteoporos Rep* 6:5-11, 2008
60. **de Paula F, Rosen C.** Osteoporosis. En: *Conn's Current Therapy*, 1st ed. (Bope ET, Kellerman RD, eds). New York: Saunders, 2012. Págs 583-7
61. **Pérez-López F, Brincat M, Tamer Erel C. y col.** EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 71:83-8, 2012
62. **Bolland M, Bacon C, Horne A. y col.** Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. *Am J Clin Nutr* 91:82-9, 2010
63. **Looker A, Dawson-Hughes B, Calvo M, Gunter E, Sahyoun N.** Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 30:771-7, 2002
64. **Rizzoli R, Bruyère O, Cannata-Andía J. y col.** Management of osteoporosis in the elderly. *Curr Med Res Opin* 25:2373-87, 2009
65. **Dawson-Hughes B.** Calcium and vitamin D. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th edition (Rosen, C.J.; editor). Washington DC; American Society for Bone and Mineral Research, págs 231-3, 2008
66. **Nair S.** Vitamin D deficiency and liver disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 6:491-3, 2010
67. **Arteh J, Narra S, Nair S.** Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 55:2624-8, 2010
68. **Petta S, Camma C, Scazzone C. y col.** Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 51: 1158-67, 2010
69. **Pack A, Morrell M.** Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 5(Suppl 2): S24-9, 2004
70. **Skversky A.** Association of glucocorticoid use and low 25 hidroxitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3838-45, 2011
71. **Wortsman J, Matsuoka L, Chen TC, Lu Z, Holick M.** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690-3, 2000
72. **Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M.** Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 57:183-91, 2008
73. **Larroude M, Moggia M, Lichtejer G, Pérez Sainz M, Man Z.** Déficit de vitamina D en mujeres osteoporóticas posmenopáusicas con sobrepeso / obesidad. *Actual Osteol* 2012 (En prensa)
74. **Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R.** High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 44:1687-92, 1994
75. **van den Bos F, Speelman A, van Nimwegen M. y col.** Bone mineral density and vitamin D status in Parkinson's disease patients. *J Neurol* 2012 (En prensa)
76. **Oliveri M, Mautalen C, Bustamante I, Gómez García V.** Serum levels of 25 hydroxyvitamin D in a year of residence in the Antarctic continent. *Eur J Clin Nutr* 48:397-401, 1994
77. **Haddad J, Chyu K.** Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab* 33:992-5, 1971
78. **Belsey R, DeLuca H, Potts J Jr.** A rapid assay for 25OHvitamin D without preparative chromatography. *J Clin Endocrinol Metab* 38:1046-51, 1974

79. **Hollis B, Napoli J.** Improved radioimmunoassay for vitamin D and its use in assessing vitamin D status. *Clin Chem* 31:1815-9, 1985
80. **Hollis B, Kamerud JQ, Selvaag S, Lorenz J, Napoli J.** Determination of vitamin D status by radioimmunoassay with an ¹²⁵I-labeled tracer. *Clin Chem* 39:529-33, 1993
81. **Farrell S, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M.** State of the art Vitamin D assays. Comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem* 2012 [En prensa]
82. **Tai S, Bedner M, Phinney K.** Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ in human serum using isotope-dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 82:1942-8, 2010
83. **Stepman H, Vanderroost A, Van Utylanghe K, Thienpont L.** Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ by using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 57:441-8, 2011
84. **Fradinger E.** 25-hidroxivitamina D: aspectos metodológicos y niveles óptimos. *Actual Osteol* 1:22-7, 2005
85. **Carter G, Jones J.** Use of a common standard improves the performance of liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods for serum 25-hydroxyvitamin D. *Ann Clin Biochem* 46:79-81, 2009
86. **Phinney K.** Development of a standard reference material for vitamin D in serum (review). *Am J Clin Nutr* 88:511-2S, 2008
87. **Looker A, Dawson-Hughes B, Calvo M, Gunter E, Sahyoun N.** Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 30:771-777, 2002
88. **Gordon C, Feldman H, Sinclair L, y col.** Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162: 505-12, 2008
89. **Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett W, Dietrich T, Dawson-Hughes B.** Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18-28, 2006
90. **Dawson-Hughes B, Heaney R, Holick M, Lips P, Meunier P, Vieth R.** Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713-6, 2005
91. **Heaney R, Dowell M, Hale C, Bendich A.** Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 22:142-6, 2003
92. **Bischoff-Ferrari H, Kiel D, Dawson-Hughes B. y col.** Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 24:935-42, 2009
93. **Dhesi J, Jackson S, Bearne L. y col.** Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Ageing* 33:589-95, 2004
94. **Bischoff-Ferrari H, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin H, Dick W.** Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 19:265-9, 2004
95. **Heaney R, Davies K, Chen T, Holick M, Barger-Lux M.** Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77: 204-10, 2003. *Erratum en:* *Am J Clin Nutr* 78:1047, 2003
96. **Mastaglia S, Mautalen C, Parisi M, Oliveri B.** Vitamin D₂ dose required to rapidly increase 25OHD levels in osteoporotic women. *Eur J Clin Nutr* 60:1-7, 2006
97. **Souberbielle J.** Vitamina D. Buenos Aires: Anejo, Págs 57-74, 2012
98. **Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J. y col.** IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 21:1151-4, 2010
99. **Jean G, Souberbielle J, Chazot C.** Monthly cholecalciferol administration in hemodialysis patients: A simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 24:3799-805, 2009
100. **IOM (Institute of Medicine).** Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. Págs 260-2, 2011
101. **Watts N, Adler R, Bilezikian J. y col.** Osteoporosis in men: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1802-22, 2012
102. **Rosen C, Abrams S, Aloia J, y col.** IOM Committee members respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1146-52, 2012
103. **Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H. y col.** Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1153-8, 2012