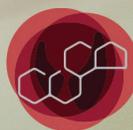


HORMONAS

Archivos Dominicanos de Endocrinología



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

Estado del arte en osteoporosis y metabolismo mineral Hipercalcemia y crisis hipercalcémica. **Pag. 4**

Artículo internacional invitado
Tratamiento secuencial de la Osteoporosis Postmenopáusica **Pag. 17**

Avances en lipidología
Pinceladas de decisiones terapéuticas en endocrinología: Uso de estatinas en prevención primaria de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. **Pag. 28**

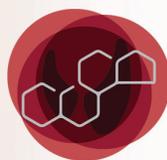
Tópicos selectos en endocrinología
Hipertiroidismo durante el embarazo **Pag. 31**

Tópicos selectos en endocrinología
Trastornos del Equilibrio Ácido-base
Fisiopatología y diagnóstico según el modelo fisiológico clásico. **Pag. 42**



Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición

La Sociedad Dominicana De Endocrinología Y Nutrición (SODENN) es una asociación sin Fines de Lucro de conformidad con las leyes de la República Dominicana.



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

www.sodenn.com

Contáctanos

Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN)
Avenida Independencia No. 157, Apt. 501, Edificio Médico Profesional G-5,
Santo Domingo, República Dominicana RNC: 4-01-51661-6 / Tel. 809-221-8894

ÍNDICE

Editorial

• Dr. Yulino Castillo

2

Palabras de agradecimiento

• Dra. Juana Jiménez Arias

3

Estado del arte en osteoporosis y metabolismo mineral

Hipercalcemia y crisis hipercalcémica.

• Dra. Juana Jiménez Arias

4-15

Artículo internacional invitado

Tratamiento secuencial de la Osteoporosis Postmenopáusica

• Dra. Sonia Cerdas Pérez

17-26

Avances en lipidología

Pinceladas de decisiones terapéuticas en endocrinología: Uso de estatinas en prevención primaria de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

• Dr. Yulino Castillo Núñez

28-29

Tópicos selectos en endocrinología

Hipertiroidismo durante el embarazo

• Dr. Einar Rodríguez

31-41

Trastornos del Equilibrio Ácido-base

Fisiopatología y diagnóstico según el modelo fisiológico clásico

• Dr. Jimmy Barranco Ventura MMD / • Dr. Jhan Carlos González Cuello

42-55



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

REVISTA HORMONAS

Volumen 12, número 2, Diciembre 2021

Editores:

Dr Yulino Castillo

Dra Juana Jiménez

Miembros de la directiva 2021/2023

Presidente: Dra Jenny Disla

Vice-presidente: Dra. Juana Jiménez

Secretaria: Dra. Rossy Belliard

Tesorera: Dra. Sherezade Hasbún

Vocales: Dr. Einar Rodríguez / Dr. Cristian de los Santos / Dra. Milagros Adams

Delegada D.N.: Dra. Alba Hidalgo

Subdelegado D.N.: Dra Patria González

Delegada Región Este: Dra. Luz Castro

Subdelegado Región Este: Dra. Clarisa Gruning

Delegada Región Sur: Dra. Marielys Guzmán

Subdelegada Región Sur: Dra. Justina Campos

Delegada Región Norte: Dra. Inoelva Espinal

Subdelegado Región Norte: Dra. Lillian Gil

ISSN: 2737-6516

Diseño Grupo LFY srl.

Impresión en Amigo del Hogar.

La revista Hormonas (Archivos Dominicanos de endocrinología) tiene el registro 5698 del Ministerio de Interior y Policía República Dominicana.

Editorial

El presente número de la Revista Hormonas (Archivos Dominicanos de Endocrinología) asume para nosotros matices especiales. Es el primer volumen que se publica tras el cambio de directiva de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN), que tan dignamente dirigió la Dra. Alicia Troncoso durante el período 2019-2021 y que ahora presidirá la Dra. Jenny Disla, durante los dos años siguientes. Agradezco a la nueva directiva la confianza que ha depositado en nosotros para que continuemos siendo el editor científico de la revista, junto a la Dra. Juana Jiménez, quien nos acompañará en la edición de la misma en su condición de vice-presidente de la SODENN, cumpliendo con lo estipulado en los estatutos de nuestra sociedad científica, gremial y fraterna.

Esta edición de la Revista Hormonas nos trae revisiones muy interesantes. La Dra. Sonia Cerdas, de Costa Rica, miembro de honor de la SODENN, desarrolló una elegante puesta al día sobre la terapia secuencial de la osteoporosis postmenopáusica, tema que siempre recoge gran interés para quienes practicamos la endocrinología. El Dr. Einar Rodríguez nos trae, en la sección de tópicos selectos en endocrinología, una excelente revisión sobre hipertiroidismo durante el embarazo, tema que sabemos que impactará de manera beneficiosa nuestra práctica clínica del día a día. La Dra. Juana Jiménez realizó una revisión exquisita sobre las causas, fisiopatología, evaluación diagnóstica y manejo de la hipercalcemia y de la crisis hipercalcémica, con el nivel académico que ya nos tiene acostumbrados. El Profesor Jimmy Barranco junto al Dr. Jhan Carlos González revisaron los trastornos del equilibrio ácido-base, su fisiopatología y diagnóstico según el modelo fisiológico clásico, un tema que no solo es de gran interés para quienes nos especializamos en endocrinología, también lo será para médicos de otras especialidades clínicas que puedan disfrutar de su lectura en las páginas de nuestra revista. Finalmente, en una sección que pretendemos mantener de manera constante, llamada "pinceladas de decisiones terapéuticas en endocrinología", tuvimos el privilegio de escribir sobre el uso de estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, centrándonos en las guías conjuntas del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón, llamadas guías "multisociedad", en el entendido de que además de las sociedades científicas mencionadas, aglutina a otras 10 de gran prestigio científico de los Estados Unidos de Norteamérica. Con esta nueva sección buscamos resumir, en no más de 2-3 páginas, guías de manejo de entidades endocrinológicas de frecuente presentación en nuestra práctica clínica.

Reiteramos el llamado a nuestra comunidad académica para que se motive a apoyar nuestra Revista Hormonas, órgano científico de la SODENN, con la lectura, difusión y análisis crítico de la misma, así como enviando a nuestro comité editorial casos clínicos de interés y artículos originales a los fines de su publicación.

Fraternalmente,

Dr. Yulino Castillo-Núñez

Editor, Revista Hormonas (Archivos Dominicanos de Endocrinología)

Palabras de agradecimiento

El agradecimiento es la memoria del corazón, las palabras nunca alcanzan o son suficientes cuando lo que se tiene que decir desborda el alma. Por esta razón, queremos de manera pública y que quede escrito en papel, agradecer en primer lugar a Dios Todopoderoso y en segundo lugar a nuestros compañeros endocrinólogos, por depositar su confianza en este equipo de trabajo y permitirnos dirigir los destinos de esta sociedad médica especializada: Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN).

Estamos felices con poder presentarles nuestra primera edición como directiva, de la Revista Hormonas, y queremos dar gracias a todo el equipo responsable de que ésta sea una realidad.

Agradecer de manera especial a nuestro muy querido, respetado y admirado Dr. Yulino César Castillo Núñez, ejemplo docente inmarcesible, maestro de generaciones, nuestro buque insignia; quien siempre está dispuesto a colaborar, aportando y sumando por el bien de nuestra sociedad, mejorando así nuestro quehacer científico diariamente. Ser sus discípulos nos dignifica y nos compromete a ser cada día mejores y a perpetuar su obra y su legado. Gracias por su solidaridad y su aporte constante a nuestra educación médica continua.

A todos los médicos endocrinólogos nacionales e internacionales que nos han colaborado con la elaboración de los artículos de revisión de esta edición de la revista. En

esta oportunidad, contamos con los doctores: Yulino Castillo, Sonia Cerdas, Jimmy Barranco, Dr. Jhan Carlos González, Einar Rodríguez y una servidora.

Gracias por aceptar nuestra solicitud de manera desinteresada, por colaborarnos tan amablemente, sabiendo que esto no tiene retribución económica, pero reconociendo que hay ganancias que superan lo material, lo tangible.

Gracias a la industria farmacéutica por su apoyo para que esta edición de la revista Hormonas fuera posible. Nuestros colaboradores en esta entrega fueron los laboratorios: Astra Zeneca, Kettle Sánchez, Bagó y Sanofi Aventis. Gracias a sus gerentes: Giselle Tejeda, Federico González, Giovanna López y Ana Morales por motivarse a seguir colaborando con la actualización médica.

Agradecer a la Lic. Beatriz Lassis y su empresa, por el diseño y diagramación de la revista.

Esperamos que disfruten la lectura y el análisis de cada volumen de la Revista Hormonas. Queremos que este órgano oficial de la sociedad continúe vigente en todas las demás directivas, ya que es una forma de fortalecernos, mantenernos actualizados y aportar a la comunidad científica nacional.

Exhortamos a los endocrinólogos dominicanos a enviar a nuestro comité editorial artículos de revisión originales, que permitan perpetuar este esfuerzo de actualización médica continua y la publicación constante de Archivos Dominicanos de Endocrinología.

¡ Feliz año nuevo para todos!

Dra. Juana Jiménez
Vicepresidenta de la SODENN.

Hipercalcemia y crisis hipercalcémica.

Dra. Juana Jiménez Arias

Médico internista y endocrinólogo. Centro Médico Padre Fantino, La Vega
juanajimenezarias42@hotmail.com

Generalidades sobre el calcio

El contenido de calcio corporal total en un adulto es cerca de 1000 a 1300 g. Alrededor del 99% de este calcio se encuentra en el esqueleto como sales de fosfato de calcio en forma de hidroxapatita y un 1 % está contenido en los líquidos extracelulares y tejidos blandos (1).

El calcio intracelular tiene una fracción soluble (0.2 mg) localizada en el citosol y en el núcleo de las células y una insoluble (9 g: 0.9%), localizada en la membrana plasmática del retículo endoplásmico, las mitocondrias y otros organelos celulares.

El calcio extracelular tiene una fracción soluble localizada en el fluido extracelular que representa 1 g:0.1% y una insoluble, localizada en huesos y dientes, que constituye 99% de la masa total del calcio, y representa de 1 a 2 kg en los adultos.

Todos los procesos fisiológicos utilizan calcio intra y extracelular de alguna manera (1),

Funciones del calcio

Protege los órganos vitales internos, provee la rigidez corporal necesaria para la locomoción y otros movimientos corporales. Participa en el proceso de coagulación sanguínea al actuar como cofactor de los factores de coagulación VII, IX, X y protombina, mantiene la adhesión intracelular, participa en la generación de cinina, regula el potencial de membrana plasmática y contribuye a su estabilidad, regula la permeabilidad de la membrana plasmática a iones de sodio, participa en la activación de la exocitosis, la contracción muscular, y la regulación de la excitabilidad neuromuscular (2).

El calcio ionizado intracelular actúa como un primer mensajero, al interactuar con el receptor sensor de calcio (CaR) (3). El calcio libre citosólico, como un segundo mensajero, coordinando y controlando funciones celulares tan diversas como la contracción muscular, la secreción hormonal, el metabolismo del glucógeno y la diferenciación, proliferación, motilidad y división celular (4).

Fisiología y homeostasis del calcio

El calcio circula en el líquido extracelular en tres distintas fracciones:

Alrededor del 50% se encuentra libre o ionizado y es la fracción biológicamente activa, 40% está unido a proteínas plasmáticas (75 % a la albúmina y 25% a varias globulinas), y un 10% se encuentra en forma de complejos con aniones como fosfato, bicarbonato, sulfato, lactato y citrato (1).

A un Ph de 7.4 cada g/dl de albúmina liga 0.8 mg/dl de calcio.

De ahí la fórmula para corregir el calcio que se utiliza en base a estos resultados (1):

Ca⁺⁺ corregido: Ca⁺⁺ total medido + 4 -albúmina x 0.8

La absorción del calcio ocurre por transporte activo y pasivo a través de la mucosa intestinal.

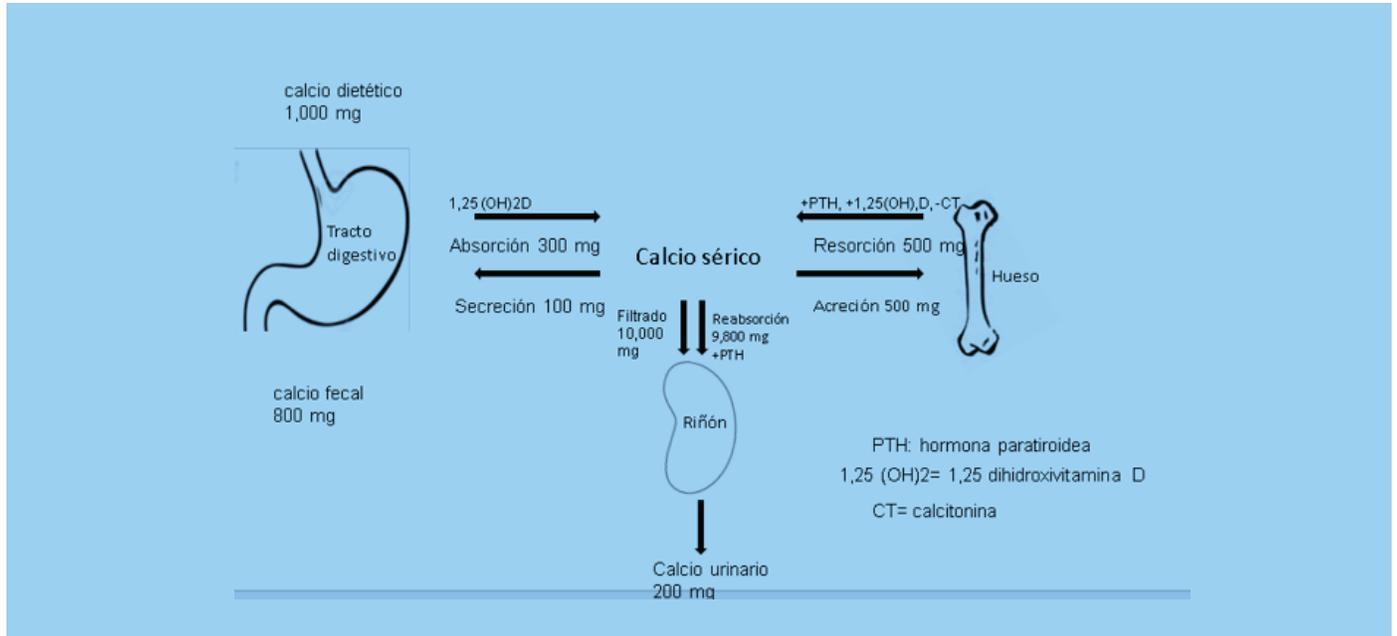
La reabsorción del calcio en la nefrona ocurre en el túbulo contorneado proximal (65%), rama ascendente gruesa del asa de Henle (20%), 10% en el túbulo contorneado distal y el 5% en los túbulos colectores (1).

Las principales hormonas involucradas en la homeostasis del calcio incluyen la Parathormona (PTH), Vitamina D y la Calcitonina (5).

El receptor sensor del calcio juega un papel crítico en la homeostasis del calcio. Los niveles de calcio son mantenidos

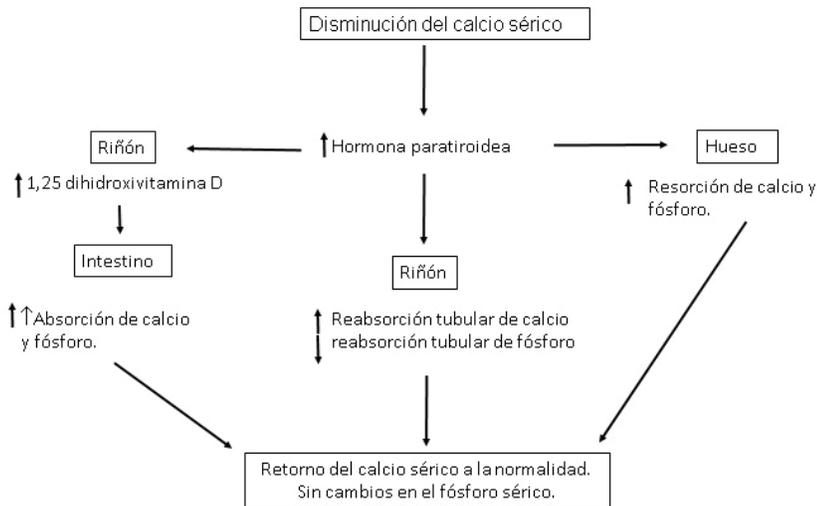
por una inter-relación entre las hormonas calciotrópicas, la absorción intestinal, la reabsorción y excreción tubular renal y la captación y liberación desde el hueso (6).

Figura no 1. Homeostasis del calcio



Tinawi M. Disorders of calcium metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. Cureus 13(1): e12420.DOI

Figura no 2. Regulación fisiológica del metabolismo del calcio.



Tinawi M. Disorders of calcium metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. Cureus 13(1): e12420.DOI

Síndromes hipercalcémicos

En condiciones normales, el nivel de calcio es por lo general constante entre 8.5 y 10.5 mg/dl.

La hipercalcemia es un trastorno metabólico cuya prevalencia en el ámbito extra hospitalario se cifra en el 1% aproximadamente, mientras que alcanza hasta un 5% en los pacientes hospitalizados. En éstos, las neoplasias malignas son la causa más común. Hasta el 20 al 30% de los pacientes oncológicos la presentan en algún estadio de la enfermedad. La detección de esta alteración metabólica en pacientes con cáncer conlleva un mal pronóstico, hasta el punto que la mitad de ellos fallecen en los siguientes 30 días (7).

El 90% de los enfermos con hipercalcemia presenta una enfermedad oncológica o un hiperparatiroidismo (7).

La hipercalcemia se desarrolla cuando el índice de entrada de calcio al compartimento sanguíneo es mayor que el índice de depuración, eso ocurre cuando existe una resorción ósea osteoclástica acelerada o una excesiva absorción de calcio a nivel intestinal, liberando así hacia la circulación sanguínea grandes cantidades de calcio que rebasan la capacidad del riñón para eliminarlo y del esqueleto para recuperarlo (8).

La resorción ósea osteoclástica acelerada es el principal mecanismo patogénico en la mayoría de los casos, ya que los osteoclastos pueden ser estimulados, por la parathormona (PTH), el péptido relacionado con la parathormona (PTHrP), la 1,25 dihidroxivitamina D, citocinas y algunos factores de crecimiento.

Dependiendo de los niveles de calcemia y de la velocidad de su instauración, se presenta como una entidad de tratamiento urgente, debido a que llega a comprometer la vida del enfermo. Así, las alteraciones neurológicas, cardiovasculares y renales resultantes del aumento brusco de los niveles de calcio en sangre determinan la gravedad de este cuadro. La hipercalcemia de instauración lenta o con cifras más cercanas al límite superior de la normalidad puede no detectarse por ausencia de síntomas o por presentar un patrón clínico atípico (9).

Definición de hipercalcemia

Definiremos hipercalcemia como el aumento de los niveles de calcio en sangre por encima de 10.5 mg/dl. Si existe la posibilidad de determinación del calcio iónico, se definirá como aquellos valores por encima de 1.35 mmol/l.

La hipercalcemia se clasifica en leve, moderada y severa (10):

- Hipercalcemia leve: cuando los niveles de calcio oscilan entre 10.5 y 11.9 mg/dl.
- Hipercalcemia moderada: cuando los valores de calcio están entre 12 y 13.9 mg/dl
- Hipercalcemia grave o crisis hipercalcémica: niveles superiores a 14 mg/dl, en la cual hay complicaciones sistémicas que pueden comprometer la vida del paciente.

La prevalencia de hipercalcemia es de un 1-4% en la población general y de un 0.17 a un 3% en los pacientes hospitalizados (11).

Causas de hipercalcemia

A) Más comunes

1) Hiperparatiroidismo primario. Es la causa más común, debida generalmente a un adenoma de paratiroides (80 a 85%), adenomas múltiples (5%), hiperplasia de las 4 glándulas (10 a 15%) o cáncer paratiroideo (menor de 1%) (22).

Figura no 3. Fisiopatología del hiperparatiroidismo (ver en página siguiente)

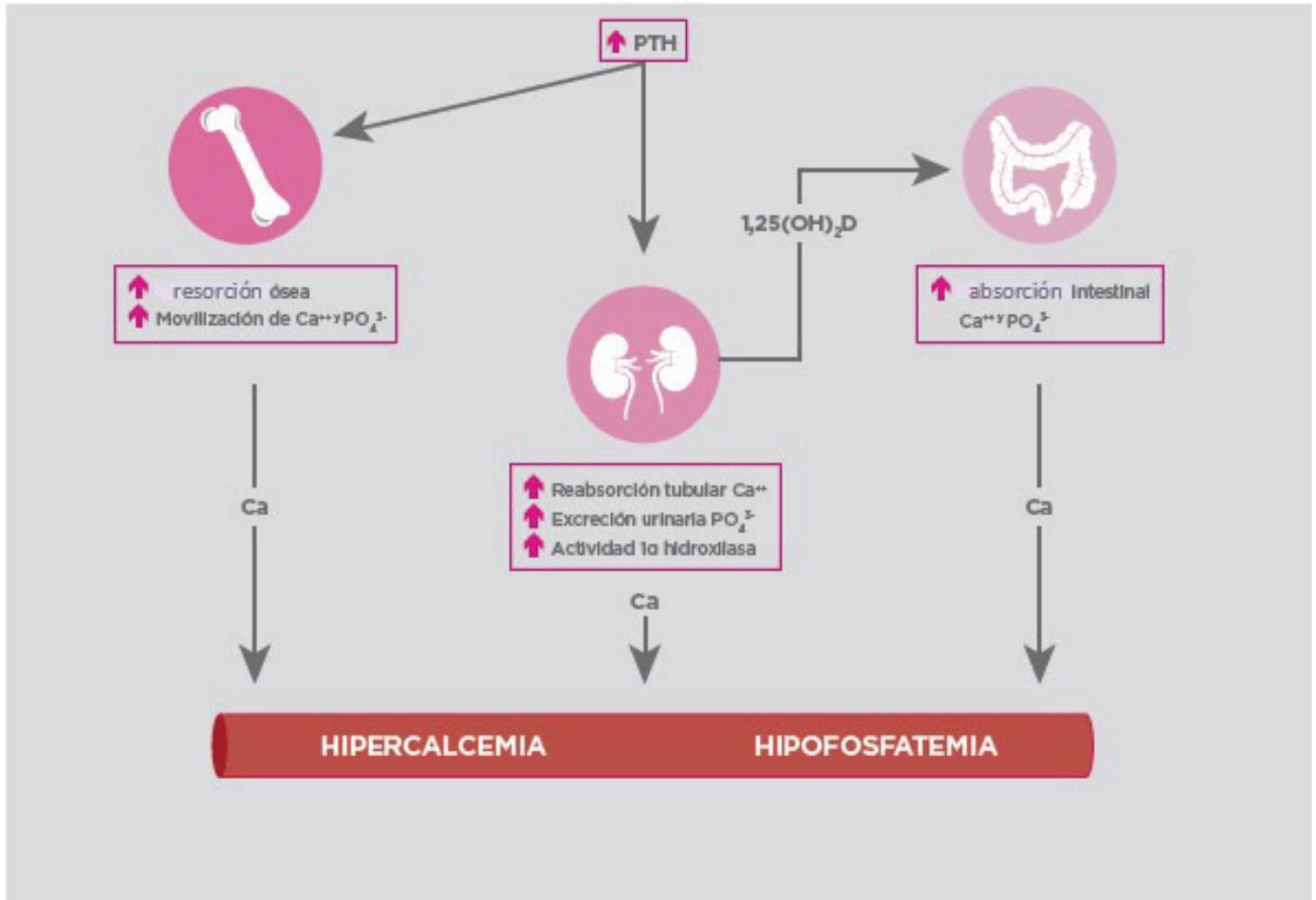
2) Hipercalcemia tumoral o asociada con malignidad

Existen cuatro mecanismos básicos descritos actualmente:

- **Hipercalcemia humoral maligna:** Es el mecanismo más frecuente de la hipercalcemia tumoral. Es debida a la producción de PTHrP, como ocurre en los casos de carcinoma de pulmón, esófago, cabeza y cuello, células renales, ovario, cérvix, vulva, piel vejiga, leucemias y linfomas de células T humanas. Representa el 80% de los casos.

- **Hipercalcemia mediada por secreción de 1,25-dihidroxivitamina D:** Se ha postulado que el calcitriol es la causa de casi todos los casos de hipercalcemia en la enfermedad de Hodgkin y esto es debido a aumento en la expresión de la enzima 1 alfa hidroxilasa y por ende, mayor conversión de 25(OH)D en 1,25(OH)2D. Es un mecanismo menos frecuente (menos de 1%) y el más sensible a los esteroides.

Figura no 3. Fisiopatología del hiperparatiroidismo



- **Hipercalcemia osteolítica local:** La invasión del hueso por las células tumorales activa un proceso de osteólisis mediado por sustancias como las citocinas, las cuales son responsables de la destrucción ósea e hipercalcemia. Estas citoquinas incluyen el factor de necrosis tumoral alfa, linfotóxica, la interleucina-1 (IL-1), la IL-6 y la prostaglandina E2. Ocurre en casos de mieloma múltiple y cáncer de mama. Representa el 20% de los casos.

- **Hipercalcemia mediada por producción ectópica de PTH:** Se presenta en casos de tumores neuroendocrinos malignos, timoma, carcinoma de pulmón de células escamosas, cáncer de ovario, rhabdomioma, cáncer papilar de tiroides y neoplasias pancreáticas. Se debe considerar en aquellos pacientes con hiperparatiroidismo atípico y debe excluirse cuando no hay remisión del hiperparatiroidismo con la paratiroidectomía.

B) Poco comunes

- Enfermedades endocrinas (tirotoxicosis).
- Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis).
- Inducida por medicamentos (vitamina D, tiazidas, litio, estrógenos y antiestrógenos, andrógenos, aminofilina, teriparatide, intoxicación por aluminio y vitamina A).
- Misceláneos (inmovilización, insuficiencia renal aguda y crónica, nutrición enteral y parenteral).

c) Raras

- Enfermedades Endocrinas (feocromocitoma, tumor productor de péptido intestinal vasoactivo o Vipoma,

hipercalcemia hipocalciúrica familiar, enfermedad de Paget, acromegalia).

- Enfermedades granulomatosas (tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, lepra).
- Misceláneos (síndrome de leche y alcalinos, hipofosfatemia).

D) Hipercalcemia mediada por vitamina D o enfermedades con hipercalcemia mediada por 1,25-dihidroxi-vitamina D (22):

1) Enfermedades formadoras de granulomas

*No infecciosas

- Sarcoidosis
- Granulomatosis inducida por parafina
- Granulomatosis inducida por silicones
- Beriliosis
- Síndrome de Wegener
- Granuloma eosinófilico.

*Infecciosas

- Tuberculosis
- Candidiasis sistémica
- Lepra
- Histoplasmosis
- Coccidioidomicosis

2) Enfermedades linfoproliferativas malignas

- Linfoma de células B - Enfermedad de Hodgkin

Cuadro no 1. Defensa fisiológica en casos de hipercalcemia

Órganos	Hipercalcemia
Paratiroides	↓ secreción de PTH
Riñón	↑ Índice de filtración glomerular/↓reabsorción de calcio
Tracto gastrointestinal	↓ Absorción de calcio
Esqueleto	↓ Resorción ósea

Mendoza V, Reza AA. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Publicidisa Mexicana 2006; 247-277

Factores que incrementan la reabsorción renal de calcio

Calcitriol, incremento de la PTH, hipercalcemia, alcalosis metabólica, diuréticos tiazídicos y la amilorida, junto con la hipovolemia.

Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica de la hipercalcemia varía desde una forma leve y asintomática hasta constituir una emergencia médica que pone en riesgo la vida del paciente. Debido a que la hipercalcemia conduce a una hiperpolarización de las membranas celulares, sus manifestaciones clínicas más aparentes son en particular en el tejido nervioso y muscular.

Los síntomas del sistema nervioso central (SNC) incluyen apatía, cefalea, somnolencia, depresión, obnubilación y coma. La disfunción neurológica y del músculo esquelético se manifiesta con debilidad y fatiga.

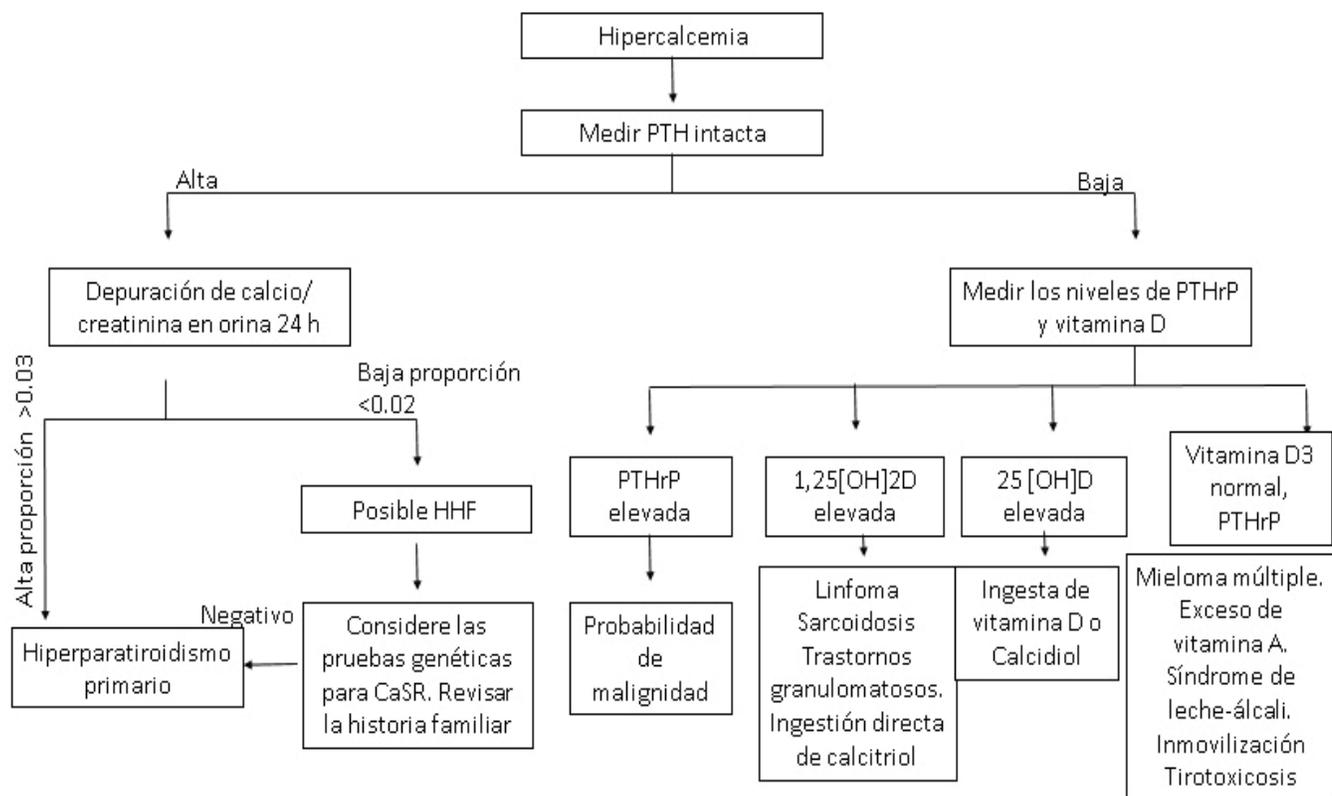
A nivel gastrointestinal: hipomotilidad, constipación, anorexia, náusea, vómitos y raramente pancreatitis.

Las alteraciones cardiovasculares comprenden hipertensión arterial y acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma. Los pacientes en tratamiento con digoxina pueden tener aumento de la sensibilidad a la misma, además de que pueden estar incrementados sus niveles en sangre y empeorar la sintomatología gastrointestinal (12).

A nivel renal datos de diabetes insípida nefrogénica, manifestada por poliuria, polidipsia y deshidratación, disminución de la filtración glomerular y rara vez, nefrocalcinosis.

La ocurrencia de los síntomas está en relación con el grado y rapidez de la hipercalcemia, por eso los que presentan niveles bajos de calcio (menores de 11.5 mg/dl) son usualmente asintomáticos y los que presentan niveles mayores, de 13 a 14 mg/dl, típicamente presentan signos y síntomas de hipercalcemia (13).

Figura no 4. Algoritmo diagnóstico de la hipercalcemia



Amanda DeMauro Renaghan and Mitchell H. Rosner. Hypercalcemia: etiology and management. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:549-551

Cuadro no 2. Diagnóstico diferencial del Hiperparatiroidismo primario

Entidad	PTHi	Calcio sérico	Calciuria (mg/24hs)	CCa/CCr	25(OH)D
HPTP	N↑/↑↑	↑	>200	0.01-0.05(>0.02)	N,N↓
HHF	N,↑	↑	↓,<100	<0.01	N
HPPT+ deficiencia de vitD	↑	N,↑	N↓,↓(<200)		↓ (<20 ng/ml)
HPTP normocalcémico	↑	N	N		N
Hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitD	↑	N,↓	↓		↓ (<20ng/ml)

CCa/CCr: aclaramiento calcio/aclaramiento creatinina; HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; HPTP: hiperparatiroidismo primario; N: normal; PTHi: hormona paratiroidea intacta; 25(OH)D: 25 hidroxivitamina D.

Guillermo Martínez Guerra et al. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico; recomendaciones acerca del manejo y tratamiento. *Endocrinol Nutr* 2013;60:456.e1-456.e6

Tratamiento

Los principios del tratamiento de la hipercalcemia deben basarse en el conocimiento de la causa y su fisiopatología y en la cuidadosa evaluación de los signos y síntomas de cada paciente (14).

La decisión para instituir tratamiento en el paciente con hipercalcemia dependerá del nivel de calcio en suero y de la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas de hipercalcemia (15).

En general, los pacientes con hipercalcemia leve a moderada (menor de 12 mg/dl) son asintomáticos y por lo tanto no

requieren un tratamiento agudo, en cambio, los pacientes que cursan con calcio mayor de 12 mg/dl comúnmente presentan síntomas y en ellos está indicado iniciar de inmediato terapia para la hipercalcemia (16).

Los objetivos básicos del tratamiento de la hipercalcemia grave son: restaurar una hidratación adecuada, facilitar la excreción de calcio urinario, inhibir la resorción ósea osteoclástica y tratar, si es posible, la causa de la hipercalcemia (17).

Cuadro no 3. Tratamiento médico de la hipercalcemia sintomática y/o de niveles de calcio >14 mg/dl Hidratación

Agente	Dosis	Mecanismo de acción
Solución salina al 0.9%	2-4 litros ev por día po 1-3 días o 300 cc/h	Expansión del volumen / ↑excreción urinaria del calcio
Furosemida	10-20 mg ev luego de hidratación	↓ reabsorción de calcio en túbulo contorneado distal y asa de Henle.
Pamidronato	60-90 mg en 2-4 h ev	↓ Resorción ósea
Ácido zoledrónico	4mg ev en 15 mins	↓ Resorción ósea
Calcitonina	4-8 U/kg IM o SC c/6-12 hs	↓ Resorción ósea
Hidrocortisona	200-400mg ev / día por 3-5 días	↑ Excreción urinaria de calcio/actividad de la 1αhidroxilasa

Victoria Mendoza Zubieta. Alfredo Reza Albarrán. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Abril 2006

Hidratación

La hipercalcemia causa depleción de volumen, por eso el primer paso en el manejo de la crisis hipercalcémica es la repleción de volumen (22).

La administración intravenosa de solución salina isotónica es el primer paso en el manejo de hipercalcemia grave.

Cuando el volumen intravascular depletado es restaurado a lo normal disminuye la concentración de calcio en sangre; esta reducción es de aproximadamente 1.6 a 2.4 mg/dl (18).

La expansión de volumen intravascular es de ayuda, ya que conduce a un incremento de la depuración renal de calcio a través de los siguientes mecanismos:

- Aumento en el índice de filtración de calcio.

- La reabsorción tubular de sodio y calcio, la cual está aumentada inicialmente, disminuye a medida que se incrementa el índice de filtración glomerular.
- Cuanto más sodio y agua se presentan a los túbulos distales del riñón, se lleva a cabo una calciuresis obligatoria.

El régimen de administración de solución salina debe basarse en la gravedad de la hipercalcemia, el grado de deshidratación y la tolerancia del sistema cardiovascular para la expansión de volumen. En general, se recomienda un esquema de 2.5 a 4 litros de solución salina al 0.9% al día, la cual se ajustará de acuerdo con la respuesta observada (18).

Diuréticos de asa

Una vez que el paciente esté euvolémico, se puede considerar como tratamiento adicional el empleo de diuréticos de asa, como la furosemida y el ácido etacrínico, ya que facilitan la excreción urinaria de calcio (19). Estos diuréticos de asa, aumentan los efectos calciúricos de la expansión de volumen, al inhibir la reabsorción de calcio en el asa ascendente de Henle. Otro beneficio es la prevención de la sobrecarga hídrica (22).

La dosis recomendada de furosemida es de 40 a 80 mg una a 4 veces al día, con un objetivo de diuresis de 3 a 4 L al día.

Inhibición de la resorción ósea

- Calcitonina

En dosis farmacológicas inhibe la resorción ósea osteoclástica y facilita la excreción urinaria de calcio. Una de las principales ventajas es la rapidez de acción, la reducción promedio del calcio sérico es de 2 mg/dl. La dosis recomendada es de 4-8 UI/kg cada 6-12 horas vía SC o IM (22). Desafortunadamente su efecto hipocalcémico es transitorio (22).

- Bifosfonatos

Han llegado a ser los agentes antiresortivos más útiles en el manejo de la hipercalcemia humoral maligna e hipercalcemia osteolítica local (20). Inducen apoptosis en los osteoclastos, inhibición de la formación y reclutamiento de los osteoclastos

o estimulación de los osteoblastos para producir un inhibidor de la formación de osteoclastos. Inhiben la resorción ósea y la síntesis de 1,25(OH)2D.

Son más efectivos cuando se administran por vía endovenosa.

El pamidronato y el ácido zoledrónico son los más potentes, combinan una alta eficacia con baja toxicidad y son los que cuentan con aprobación de la FDA para su uso en hipercalcemia aguda y crisis hipercalcémica (21).

En estudios comparativos cabeza con cabeza, el ácido zoledrónico es superior al pamidronato en lograr la normocalcemia en pacientes con hipercalcemia (86-88% con zoledrónico vs 70% con pamidronato) (23).

La dosis recomendada es de 90 mg en infusión para el pamidronato y de 4 a 8 mg para el ácido zoledrónico, administrando el primero en 4 a 24 horas y el segundo en 15 minutos, lográndose la normocalcemia en 4 días y manteniéndose por 28. Deben ser utilizados con precaución en pacientes con enfermedad renal crónica.

Los efectos secundarios reportados del pamidronato incluyen fiebre transitoria de bajo grado e hipocalcemia moderada asintomática; son menores con el ácido zoledrónico, que puede tener efecto antineoplásico al inhibir las mitosis celulares, estimular la apoptosis y reducir el dolor de las metástasis óseas (22).

Cuadro no 4. Bifosfonatos de administración endovenosa para hipercalcemia aguda

Bifosfonato	Dosis	Inicio de acción	Duración	Efectos adversos
Pamidronato	60-90 mg en 200 cc de SF/SG en 2 h	24-72 h	21-28 días	Síndrome gripal / Nefrotoxicidad
zoledronato	4mg en 50 cc de SF/SG en 15 min	24-48h	28 días	Síndrome gripal / nefrotoxicidad
ibandronato	6 mg en 200 cc de SF en 1-2 h	-		Hipocalcemia / mialgias
Clodronato	300 mg en 500 cc de SF en 2 h	24 h	14 días	Nefrotoxicidad leve

Nuevo-González JA. Hipercalcemia como urgencia médica. REEMO 2009;18:51-55

Diálisis

Debe plantearse como tratamiento urgente en hipercalcemia mayor de 18 mg/dl, en aquellas cuya función renal contraindique el uso de bifosfonatos o en pacientes con sobrecarga hemodinámica en los que no se puede realizar la reposición de fluidos necesaria o exista oligoanuria refractaria.

Está indicada en casos de hipercalcemia recalcitrante, especialmente en pacientes con injuria renal aguda o con insuficiencia renal crónica avanzada, utilizando baños de diálisis con menos de 2 mEq/l de calcio.

Plicamicina o mitramicina

Es un agente antineoplásico utilizado en el tratamiento de ciertos cánceres embrionarios.

Inhibe la síntesis del ARN en células tumorales al unirse a regiones promotoras del ADN, lo que previene la transcripción y la resorción ósea osteoclástica es inhibida por este mecanismo (21).

La dosis recomendada para tratar la hipercalcemia (25 µg/kg) es la décima parte de la dosis quimioterapéutica usual y debe ser infundida en un período no menor de 4 horas.

Aunque la plicamicina es casi siempre efectiva en disminuir las concentraciones de calcio, su considerable toxicidad ha limitado su uso en los últimos años, ya que actualmente se cuenta con bifosfonatos de mayor potencia. La plicamicina tiene serios efectos hepatotóxicos y nefrotóxicos, además de producir irritación local y tener efectos trombocitopénicos, lo cual podría limitar su uso en pacientes con cáncer, así como insuficiencia renal (18).

Nitrato de galio

Es otro agente antineoplásico que, al igual que la plicamicina, induce hipocalcemia en pacientes normocalcémicos con cáncer e inhibe la resorción ósea osteoclástica y parece ser más efectivo que la calcitonina y el Etidronato. Se ha usado sobre todo en hipercalcemias asociadas a tumores de estirpe epidermoide.

Aunque su mecanismo de acción es incierto, parece disminuir la solubilidad de hidroxiapatita más que un efecto sobre los osteoclastos (19).

La dosis recomendada es de 200 mg/m² por día en infusión por 5 días, con lo cual se normaliza el calcio sérico en la mayoría de los pacientes.

Es excretado por el riñón sin cambios, por lo que no debe ser administrado en pacientes con daño renal o en aquellos pacientes que reciban otros nefrotóxicos.

Sus efectos secundarios son nefrotoxicidad, hipofosfatemia y anemia.

Glucocorticoides

Son particularmente efectivos en hipercalcemia debida a enfermedades granulomatosas, ya que inhiben la producción de calcitriol, también usados en hipercalcemia asociada con mieloma múltiple, linfoma, cáncer de mama, enfermedad de Addison e intoxicación por vitamina D (16).

Los mecanismos por los cuales reducen el calcio son (22):

1. Efecto directo lítico tumoral y lítico del granuloma.
2. Inhibición de la producción de citocinas y prostaglandinas que resorben hueso en mieloma múltiple, linfoma y cáncer de mama.
3. Inhibición de la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D, al suprimir la actividad de la 1-alfa hidroxilasa en el granuloma.
4. Inhibición del transporte de calcio gastrointestinal independiente de vitamina D.

La dosis recomendada es de 200 a 400 mg de hidrocortisona al día o de 20 a 40 mg de prednisona al día durante 5 a 10 días, la respuesta hipocalcémica se observa a los 7 a 10 días de tratamiento.

La principal desventaja de su empleo, son los efectos secundarios conocidos de los glucocorticoides, además de que interfieren con los regímenes quimioterapéuticos y no son útiles en las hipercalcemias mediadas por PTH.

Su uso en hipercalcemia humoral maligna es controversial.

Otros

El agonista del receptor sensor (CaSR) Cinacalcet es un calcimimético que incrementa la sensibilidad del sensor del calcio, reduce la hipercalcemia, La secreción de PTH y la osteítis fibrosa quística. Fue aprobado en el año 2004 para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y de la hipercalcemia por carcinoma de paratiroides.

Se puede utilizar en pacientes con hipercalcemia severa debida a hiperparatiroidismo primario.

Denosumab

Este anticuerpo monoclonal está indicado en casos de hipercalcemia de la malignidad que es resistente a la terapia con bifosfonatos.

Cirugía

Está indicada en casos de hipercalcemia debida a:

1) Hiperparatiroidismo primario sintomático o con complicaciones asociadas.

2) Hiperparatiroidismo primario asintomático con criterios de cirugía (ver cuadro no 5).

3) Hipercalcemia debida a malignidad, especialmente un tumor que esté produciendo PTHrP y se pueda realizar resección del tumor.

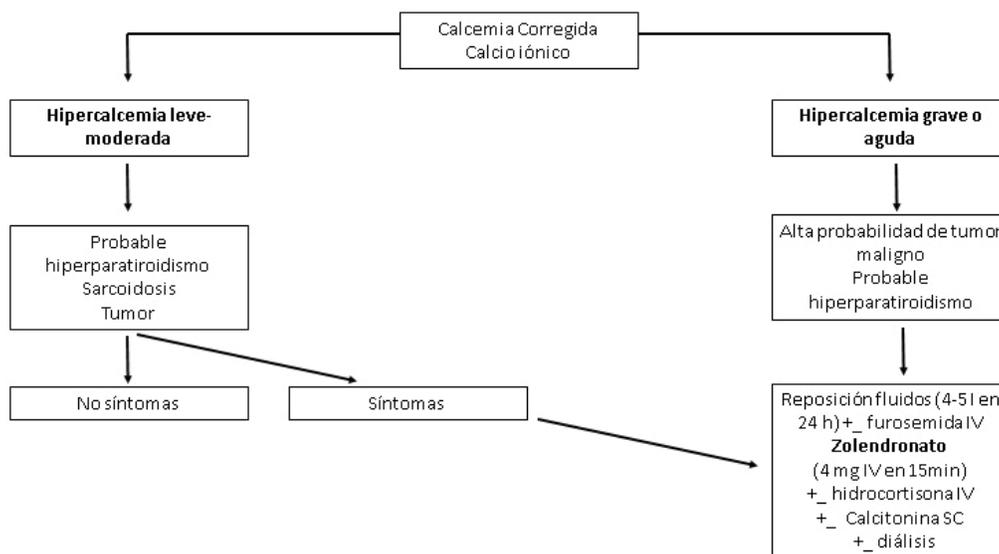
4) Cuando existen complicaciones ortopédicas debidas a la hipercalcemia prolongada (osteoporosis), en complicaciones de la enfermedad de Paget o complicaciones de metástasis óseas.

Cuadro no 5. Criterios de intervención quirúrgica en el HPTP asintomático

Edad menor de 50 años.
Calcio total >1mg-dl ó 0.25mmol/L ó calcio iónico >0.12 mmol/L, del límite superior del valor de referencia.
T-Score >= - 2,5 DS en la columna lumbar, el cuello femoral, la cabeza femoral, la cadera total o 1/3 distal del radio, para mujeres posmenopáusicas o varones >50 años. Fractura por fragilidad.
Depuración de creatinina < 60cc/min. Cálculos, nefrocalcinosis o alto riesgo de cálculos. Hipercalciuria mayor de 400mg/24hs con perfil bioquímico de alto riesgo de litiasis.

Karl L. Insogna, M.D. Primary Hyperparathyroidism. N Engl J Med 2018;379:1050-1059

Figura no 5. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la hipercalcemia



Nuevo-González JA. Hipercalcemia como urgencia médica. REEMO 2009;18:51-55

Conclusiones

La crisis hipercalcémica es una emergencia endocrina, los síntomas inespecíficos pueden retrasar su diagnóstico y su tratamiento, con un desenlace fatal.

La hipercalcemia de instauración aguda o con cifras mayores de 14 mg/dl representa una situación clínica urgente por la afectación cardíaca, neurológica y renal, que puede llevar a la muerte del paciente.

Es fundamental incluir la calcemia en cuadros clínicos inespecíficos para no retrasar el diagnóstico.

El tratamiento médico intensivo permite estabilizar al paciente, pero en ocasiones es necesario el tratamiento quirúrgico urgente, como en casos debidos a hiperparatiroidismo primario, cuando el tratamiento médico no es efectivo.

La rehidratación o fluidoterapia intensiva y la administración de diuréticos de asa para aumentar la excreción urinaria de calcio, junto con los bifosfonatos, que inhiben la resorción ósea, son la piedra angular del manejo inicial de la hipercalcemia, consiguiendo restaurar la homeostasis iónica precozmente y yugulando las complicaciones fatales (21).

Referencias bibliográficas

1. Mendoza V, Reza AA. *Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Publidisa Mexicana* 2006; 21-29
2. Ramos REO, Perez Mak M, Alves MFS, et al. *Malignancy-related hypercalcemia in advanced solid tumors: survival outcomes. J Glob Oncol* 2017;3:728-733.
3. Renaghan AD, Rosner MH. *Hypercalcemia: etiology and management. Nephrol Dial Transpl* 2018;33:549-551.
4. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. *Hypercalcemia and cancer: differential diagnosis and treatment. CA Cancer J Clin* 2018;68:377-86.
5. Tuna MM, Caliskan M, Ünal M, et al. *Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab* 2016;34:331-335.
6. Obi Y, Mehrotra R, Rivara MB, et al. *Hidden hypercalcemia and mortality risk in incident hemodialysis patients. J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2440-2449.
7. Obi Y, Nguyen DV, Streja E, et al. *Development and validation of a novel laboratory-specific correction equation for total serum calcium and its association with mortality among hemodialysis patients. J Bone Miner Res* 2017;32:549-559.
8. Insogna KL. *Primary hyperparathyroidism. N Engl J Med* 2018; 379:1050-1059.
9. Blaine J, Chonchol M, Levi M. *Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1257-1272.
10. Chonchol M, Smogorzewski M, Stubbs J, Yu AS. *Disorders of calcium, magnesium, and phosphate balance. Elsevier Inc, Philadelphia, PA;* 2019;11:613.
11. Kestenbaum B, Houillier P. *Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism. Comprehensive Clinical Nephrology. Elsevier Inc, Philadelphia, PA* 2018;6:124-41.
12. Sato T, Courbebaisse M. *Parathyroid hormone controls paracellular Ca²⁺ transport in the thick ascending limb by regulating the tight-junction protein Claudin14. Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114: E3344-E3353.
13. Tinawi M. *Disorders of magnesium metabolism: hypomagnesemia and hypermagnesemia. Arch Clin Biomed Res* 2020;4:205-220.
14. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. *Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev.* 2016;96:365-408.
15. Ritter K, Elfenbein D, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. *Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. J Surg Res* 2015;197:348-353.
16. Alexander RT, Rievaj J, Dimke H. *Paracellular calcium transport across renal and intestinal epithelia. Biochem Cell Biol.* 2014;92:467-480.
17. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT. *Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3561-3569.
18. Karl L, Insogna, M.D. *Primary Hyperparathyroidism. N Engl J Med* 2018;379:1050-1059.

19. Mark SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2015;343:1863-1875.
20. Griebeler F. Incidence of Thiazide-Associated Hypercalcemia *Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1166-1173.
21. Peacock MA, Borofsky M. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: Biochemical and bone densitometry outcomes in a five- year study. *Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4860-4867.
22. Mendoza V, Reza AA. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. *Publidisa Mexicana* 2006; 247-277
23. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic Crisis: A clinical review. *Am J Med* 2014;128:239-245.

DESBLOQUEE EL CAMINO PARA UN CORAZÓN MÁS SANO

Crestor está indicado en: ¹

- Dislipidemia
- Aterosclerosis
- Prevención primaria en eventos cardiovasculares



 **ALTA EFICACIA**  **ADHERENCIA**  **SEGURIDAD**



AstraZeneca 

Escanee este código para ir a nuestro sitio exclusivo para profesionales de la salud.



Escanee el código QR para acceder a la información para prescribir o ingrese a www.azmed.cr

*DISPONIBLE EN PRESENTACIONES DE: 5mg x 30's / 10mg x 90's / 20mg x 30's / 40mg x 30's, SEGÚN EL PAÍS

Referencia: 1. Información para prescribir Crestor. Agosto 2020.

Material exclusivo para el profesional de la Salud.

Realizado por AstraZeneca CAMCAR Costa Rica S.A. Roble Corporate Center, 5to piso, Escazú, San José, Costa Rica, teléfono: (506) 2201 3400, apartado postal: 993-1260 Escazú. www.camcar.astrazeneca.com para AstraZeneca CAMCAR S.A. Para reportar un efecto adverso envíe un email a CAMCAR.Patientsafety@astrazeneca.com. CC-4671 Marzo 2023.

AstraZeneca 

Tratamiento secuencial de la Osteoporosis Postmenopáusica

Dra. Sonia Cerdas Pérez

Endocrinóloga

Hospital Cima San José

Universidad de Costa Rica

soniacerdasperez@gmail.com

Resumen

La osteoporosis postmenopáusica (OPM) es la osteoporosis más prevalente en la clínica y es la entidad médica que contribuye, en la población mundial, con el mayor número de fracturas. Existen numerosas alternativas terapéuticas para el manejo de esta entidad, sin embargo, ninguna droga es capaz de curar la OPM, ya que las diferentes intervenciones solo reducen temporalmente el riesgo de fractura por fragilidad, obligándonos a realizar tratamiento secuencial a lo largo de la vida del paciente con osteoporosis.

El uso de agentes anabólicos, seguidos de un tratamiento anti-resortivo, es el manejo secuencial que ofrece mejor eficacia anti-fractura, mayor ganancia de masa ósea y mejoría de la micro-arquitectura ósea.

No se debe secuenciar denosumab seguido de teriparatide, ya que se ha descrito resorción ósea acelerada, pérdida de masa ósea y un riesgo elevado de fracturas vertebrales múltiples.

La ganancia de masa ósea es menor cuando iniciamos con un anti-resortivo y posteriormente continuamos con un osteo-formador.

En todo momento se impone la individualización terapéutica y la estratificación reiterada de nuestros pacientes a lo largo de su vida.

Palabras claves: Osteoporosis, osteoporosis postmenopáusica, tratamiento secuencial, anti-resortivos, osteo-formadores, falla terapéutica.

Introducción

La osteoporosis (OP) es una entidad clínica sumamente prevalente, que afecta más de 200 millones de individuos en el mundo, en especial a las mujeres en la post-menopausia (OPM). Su magnitud se incrementa exponencialmente, conforme se acentúa el envejecimiento de nuestras poblaciones (1).

Clásicamente la OP es definida como una patología sistémica, crónica, caracterizada por una pérdida progresiva de la masa ósea, disminución de la densidad mineral ósea (DMO), alteración de la arquitectura y por ende de las propiedades biomecánicas del hueso. Esta secuencia de eventos incrementa el riesgo de fracturas de bajo impacto, sobretodo de antebrazo, vértebras y cadera (2).

El manejo de las fracturas osteoporóticas impone una importante carga económica sobre nuestros sistemas de salud, sin dejar de mencionar las implicaciones que esta patología tiene en los aspectos de morbimortalidad de los afectados, su entorno familiar, laboral y social (3).

A pesar de las consideraciones mencionadas, la OP sigue siendo subdiagnosticada e inadecuadamente tratada. Su característica de cronicidad impone al clínico la necesidad de reevaluar frecuentemente a los afectados, estratificando adecuadamente el riesgo de fractura por fragilidad, para adecuar las intervenciones terapéuticas. Los tratamientos disponibles reducen solo parcialmente el riesgo de fractura y los potenciales efectos

secundarios, aunque raros, de algunos anti-resortivos y osteo-formadores, restringen su uso a un tiempo limitado (4). El objetivo de este artículo es el de delinear algunos conceptos que orienten al médico tratante en el manejo terapéutico secuencial de la OP, con el fin hacer un uso racional de las alternativas disponibles, potencializando su eficacia y minimizando la aparición de posibles efectos secundarios.

Alternativas farmacológicas en el tratamiento de la OPM

Las drogas aprobadas para el manejo de la OPM, su vía de administración, dosis, duración de la terapia, efectos secundarios, precauciones y contraindicaciones se ilustran en la **Tabla N°1**, dividiéndose en drogas anti-resortivas y osteo-formadoras, por su mecanismo de acción a nivel del esqueleto.

Tabla N°1. Alternativas farmacológicas en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

Fármacos anti-resortivos	Dosis	Vía de administración	Duración de la terapia	Efectos secundarios precauciones contraindicaciones
Terapia Hormonal Menopáusica				
- EEC	0,625mg/d	Oral	Iniciar durante la ventana de oportunidad (primeros 10 años de postmenopausia) en ausencia de contraindicaciones y mantener según el perfil de riesgo/ beneficio individualizado	Fenómenos tromboticos con la administración oral, mastodinia, sangrados. El inicio de la THM en pacientes fuera de la ventana de oportunidad incrementa el riesgo de infarto del miocardio,ictus y tromboembolismo pulmonar. La combinación estrógeno /progesterona incrementa en forma no estadísticamente significativa el riesgo de cáncer de mama, el uso de estrógeno solo lo tiende a reducir. Contraindicados en cáncer hormono-dependiente, sangrado de etiología no determinada
- Estradiol	1-2mg, 0.25-0.50mcg	Oral/Transdérmico		
- Tibolona	2.5mg	Oral		
- Raloxifeno	60mg	Oral		
- EEC/Basedoxifeno	0,45 mg EEC/20 mg BZ	Oral		
Bisfosfonatos				
- Alendronato	5,10 mg/d-35,70mg/sem	Oral	Individualizar cada caso En promedio 5 años para las terapias orales y 3 años para las parenterales	No usar en presencia de hipocalcemia o aclaramiento renal menor a 30cc/min y para la vía oral, contraindicados en presencia de alteraciones esofágicas, retraso del vaciamiento gástrico o imposibilidad de mantenerse sentado por 30-60'. Eventos adversos raros: fracturas subtrocantericas atípicas: 3.2-50/100,000 personas-año,(AFF) Osteonecrosis de mandíbula (ONM) 1/10,000 - 1/100,000 personas-año,
- Residronato	5mg/d, 35mg/sem/150mg/mes			
- Ibandronato	150mg/mes, 3mg IV cada 3 meses			
- Zolendronato	5mg annual			
Denosumab	60mg semestral	sc	Individualizar cada caso No requiere de suspensión temporal vigilada como los bisfosfonatos	En general bien tolerado, dolores osteomusculares, hipocalcemia, debilidad y ONM, AFF en casos poco frecuentes.infecciones, Debe ser seguido de un osteoformador si se desea suspender por el riesgo de rebote y fracturas vertebrales múltiples.
Fármacos osteo-formadores				
- Teriparatide	20 µg/d Mantener bajo refrigeración entre 2° to 8°C	Sc	2 años	Náusea, dolor de miembros inferiores, cefalea, calambres, hipercalcemia, urolitiasis. No usar en Enfermedad de Paget, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, insuficiencia renal crónica, fosfatasa alcalina elevada, en pacientes con epifisis abiertas,metástasis/umores óseos o con radioterapia al esqueleto previa.
- Abaloparatide	80 µg/d Mantener bajo refrigeración entre 2° to 8°C	Sc	2 años	Similar a TRP, con menos náusea, hipotensión ortostática Mismas contraindicaciones.
- Romozosumab	210 mg 2 jeringas prellenadas de 105mg/1.17mL Mantener bajo refrigeración entre 2° to 8°C	Sc	1 años	Cefalea, dolor articular. No debe usarse en pacientes con historia en el último año de infarto del miocardio o accidente vascular cerebral, o en riesgo de sufrirlo.

1- Drogas anti-resortivas

Estas alternativas terapéuticas actúan inhibiendo la resorción osteoclástica del hueso preformado.

a. Terapia hormonal menopáusica

Los estrógenos, los moduladores selectivos del receptor de estrógeno y la tibolona con sus metabolitos 3 alfa- y 3 beta-hidroxitibolona, utilizados como alternativas para la terapia hormonal menopáusica (THM), actúan sobre la función tanto osteoblástica, como osteoclástica, a través de su interacción con el receptor estrogénico (ER)- α , a nivel del esqueleto. La acción predominante de estos medicamentos es de tipo anti-resortiva, inhibiendo la producción de RANK-L, incrementando la producción de osteoprotegerina, suprimiendo la producción de citoquinas pro-resortivas y estimulando la apoptosis osteoclástica, entre otros múltiples mecanismos. El efecto estrogénico sobre el esqueleto de la THM desaparece después de su suspensión pero sin un efecto rebote, como se observa con denosumab (5).

La evidencia de reducción del riesgo de fractura ha sido demostrada con THM a nivel vertebral, no vertebral y de cadera con estrógenos conjugados equinos y a nivel de columna vertebral y no vertebral con tibolona; con indicación aprobada para prevención de OPM (6) y recientemente, en las guías de la Endocrine Society (7), en las guías Europeas de estratificación de riesgo (8) y en ciertos grupos de la comunidad científica (9), se acepta la THM como una alternativa terapéutica para pacientes con osteoporosis de bajo riesgo, durante la ventana de oportunidad. Raloxifeno solo tiene evidencia significativa en la reducción de fracturas a nivel vertebral, con indicación aprobada a este nivel para prevención y tratamiento.

b. Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos nitrogenados son las drogas más utilizadas en la práctica clínica; actúan uniéndose a la hidroxiapatita del hueso e inhibiendo la enzima farnesil-difosfato sintetasa en la vía biosintética del colesterol. Inducen apoptosis osteoclástica. Los representantes de esta familia terapéutica, se encuentran disponibles para ser utilizados por diferentes vías de administración, oral o parenteral, y difieren entre sí, por su afinidad y persistencia prolongada en la matriz ósea, siendo mayor con el zolendronato,

seguido por alendronato, ibandronato y risedronato (10).

Los bisfosfonatos continúan ocupando la primera línea terapéutica de la OPM, en general son bien tolerados y con efectos adversos poco frecuentes, como la osteonecrosis de mandíbula (11) y las fracturas subtrocantéricas atípicas (12), lo que no debe limitar su uso en la mayoría de nuestras pacientes de bajo o moderado riesgo para fractura.

La evidencia de reducción del riesgo de fractura ha sido demostrada con bisfosfonatos a nivel vertebral, no vertebral y cadera para todos salvo para ibandronato con el cual solo se demostró reducción de fractura vertebral y no vertebral; reducción del riesgo de fractura de cadera con ibandronato fue observada en un subestudio posterior, solo en pacientes de alto riesgo con T-score menor de -3DS. Todos están aprobados para prevención y tratamiento de OPM, además, con la excepción de ibandronato, para osteoporosis masculina y osteoporosis inducida por glucocorticoides o GIO (13).

c. Denosumab

Esta droga es un anticuerpo monoclonal humanizado, altamente específico, el cual inhibe la unión del Rank Ligando (RANKL) al receptor del ligando del Factor activador nuclear NF κ B (RANK), inhibiendo de esta forma, el reclutamiento, desarrollo, formación y sobrevivencia del osteoclasto (14). Denosumab es el antiresortivo más potente disponible en el mercado y su efecto inicia rápidamente después de administrado, pero también desaparece al cabo de seis meses, observándose de inmediato, reversibilidad en sus beneficios sobre la resorción ósea y la ganancia de densidad mineral ósea, siendo de crucial importancia la vigilancia clínica de una adecuada adherencia terapéutica (15).

La evidencia de reducción del riesgo de fractura ha sido demostrada con denosumab a nivel vertebral, no vertebral y cadera. Denosumab está aprobado para tratamiento de OPM, osteoporosis masculina y GIO.

2- Drogas osteoformadoras

a. Teriparatida

Teriparatida (TRP) es la parathormona (PTH) recombinante humana [PTH (1-34)], que comprende los primeros 34 aminoá-

cidos del extremo N-terminal de la PTH nativa. Las acciones de la TRP están mediadas por la interacción con el receptor de PTH, PTHR1, expresado en los osteoblastos y en los osteocitos. El estímulo crónico y sostenido de este receptor se asocia a efectos deletéreos sobre la salud ósea, caracterizados por pérdida de masa ósea y aumento en el riesgo de fracturas, característico del hiperparatiroidismo(16). Por el contrario, la estimulación intermitente del receptor, mediante inyecciones diarias, conduce a un efecto anabólico, estimulando al osteoblasto y la formación ósea. Inicialmente la acción es puramente anabólica, luego, como el remodelado óseo está siempre acoplado, se estimula también la resorción ósea(17). El período

de tiempo en el que el aumento de la formación excede a la resorción, se denomina “ventana anabólica” y determina el rápido efecto antifractura de TRP (18).

Aprobada en el 2002 por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), la TRP ha demostrado evidencia de reducción del riesgo de fractura a nivel vertebral y no vertebral y en análisis posteriores, también ha demostrado reducción significativa del riesgo de fractura de cadera (**Tabla N°2**). Su indicación radica en pacientes de alto y muy alto riesgo para fractura por fragilidad y está aprobada para tratamiento de OPM, osteoporosis masculina y GIO (19, 20).

Tabla N°2. Estudios Clínicos Fase III con teriparatide. Resultados de eficacia sobre cambios en la densidad mineral ósea y reducción del riesgo de fractura

Estudio	Año	Duración	Tratamiento	Participantes Mujeres PM	Aumento en DMO vs Placebo	Efecto antifractura
Neer et al The fracture prevention trial (a)	2001	21 meses	TRP 20mcg/d TRP 40mcg/d Placebo	637	CL 9.7%±7.4, p <0.001 CF 2.8% ± 5.7, p < 0.001 CT 2.6% ± 4.9, p < 0.001	FV RR 0.35 95%CI 0.22–0.55 FNV RR 0.47 95% CI 0.25–0.88
Kendler et al VERO study(b)	2018	24 meses	TRP 20mcg/d Risedronato 35mg/semana	1360		TRP 20 µg/d vs RIS FV: HR 0.44, p < 0.0001 FC: HR 0.48, p = 0.0009 FNV: HR 0.66, p = 0.10

TRP: teriparatide RIS: risedronato CL: columna lumbar CF: cuello femoral CT: cadera total FV: fracturas vertebrales
FNV: fracturas no vertebrales FC: fracturas clínicas
DMO: densidad mineral ósea
PM: postmenopáusicas
(a) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Me. 2001;344:1434-1441.
(b) Kendler DL, Marin F, Zerbinì CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2018;391:230-240.

b. Abaloparatida

La abaloparatida es un análogo sintético de 34 aminoácidos de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea humana (PTHrP)(PTHrP(1-34) análogo), que activa en forma similar que la TRP los receptores PTH-R1, pero con mayor afinidad a las proteínas G (GTPγS-sensibles), conformación RG, induciendo

una señal celular más transitoria con una respuesta anabólica ósea más favorable y menor acción resorptiva que la de TRP (21, 22).

La evidencia preclínica, con los estudios fase 2 y sobre todo los resultados del estudio clínico fase III, “Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints (ACTIVE) permitieron la aprobación de este compuesto por la FDA en el año 2017. El

análisis exploratorio sobre la reducción de fracturas osteoporóticas mayores demostró superioridad de Abaloparatide sobre Teriparatide (HR: 0.45, 95% CI: 0.21–0.95, P=0.03) (23) (Tabla N°3).

Abaloparatide, ha demostrado evidencia de reducción del riesgo de fractura a nivel vertebral y no vertebral. Está aprobada para tratamiento de OPM de alto y muy alto riesgo para fractura por fragilidad.

c. Romosozumab

Uno de los mayores avances en el conocimiento de la fisiología ósea ha sido la comprensión de la vía de señalización canónica WNT, como mayor regulador de la función osteoblástica. Mutaciones de varios de los componentes de esta vía de señalización, asociados a cuadros clínicos, han enriquecido el conocimiento y abierto el camino para el diseño de nuevas alternativas terapéuticas. Mutaciones inactivadoras del gen Sost, codificador de la esclerostina, se asocian a aumento de

la DMO, esclerostosis y resistencia aumentada a las fracturas. La esclerostina es una proteína codificada por el gen Sost en los osteocitos, bajo estímulos presores. La esclerostina es un potente activador de la osteoclastogénesis, a través de la producción de Rank ligando por los osteocitos. Además, a través de la vía de señalización canónica WNT inhibe la osteoblastogénesis. La inhibición de la esclerostina se asocia a aumento de la actividad osteoblástica (24).

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado IgG2, altamente específico para la esclerostina humana. Sus efectos han sido documentados durante el programa de desarrollo clínico de la molécula. Durante este proceso se observó un efecto potente osteoformador y anti-resortivo, tanto a nivel cortical como trabecular (25). Dos estudios Fase III han sido llevados a cabo con Romosozumab, los estudios FRAME (26) y ARCH (27) para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. (Tabla N°3)

Tabla N°3. Estudios Clínicos Fase III con Abaloparatide y Romosozumab: Resultados de eficacia sobre cambios en la Densidad Mineral Osea (DMO) y Reducción del Riesgo de Fractura

Estudio	Compuesto	Participantes y Duración (meses)	DMO % cambio sobre basal Fármaco /Placebo	Fracturas Vertebrales % cambio sobre basal Fármaco /Placebo	p
ACTIVE (a)	Abaloparatide (ABL)	2.463 / 17	Lumbar: +11.2/+0.6 Cadera Total: +2.6/-0.1 Cuello Femoral: +3.6vs -0.4	Menos 86% RR:0.14, (95% CI:0.05-0.39)	<0.011
FRAME (b)	Romosozumab (ROM)	7.180 /12-12+	+13.3/ 0	Menos 73% RR:0.27, (95% CI:0.16-0.47)	<0.001*
ARCH (c)	Romosozumab (ROM)	4.093 / 23	+15.2/+7.1	Menos 48% RR:0.52, (95% CI:0.40-0.66)	<0.001#

DMO: densidad mineral ósea, + 12 meses de ROM vs Placebo, seguidos de Denosumab (DNM) en ambos grupos, *A 12 meses, # Comparado con Alendronato (ALN)

- (a) Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. ACTIVE Study Investigators. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized clinical trial. JAMA 2016;316:722-33.
- (b) Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Me. 2011;375:1532-1543
- (c) Saag K .G., Petersen J., Brandi M.L., et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2017;377:1417-1427

Aprobado en el 2019 por la FDA, Romosozumab ha demostrado evidencia significativa de reducción del riesgo de fractura a nivel vertebral durante el manejo de la OPM. Las fracturas no vertebrales se presentaron en menor número en el grupo

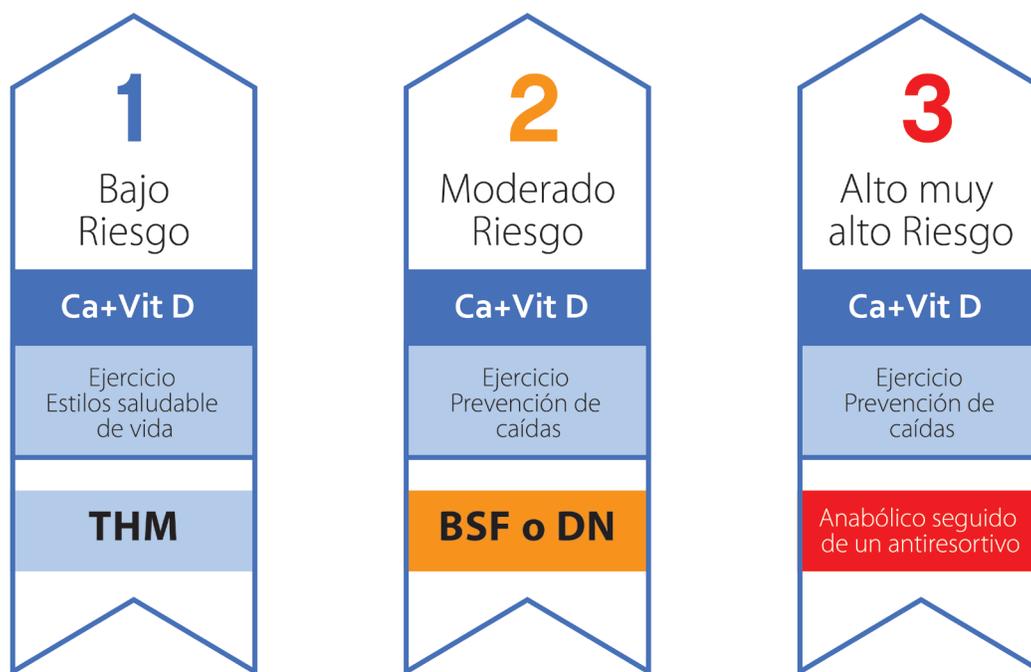
Romosozumab versus el grupo placebo, pero no alcanzó significancia estadística. Su indicación radica en pacientes de alto y muy alto riesgo para fractura por fragilidad y está aprobado para tratamiento de OPM.

Tratamiento secuencial de la OPM

El manejo de la OPM en los últimos años ha introducido una serie de nuevos conceptos ante la cronicidad de la enfermedad y el reconocimiento de que ninguna alternativa terapéutica, cura o reduce, en su totalidad, el riesgo de fractura. Uno de las más valiosas estrategias es la de estratificar el riesgo de fractura del paciente y derivar de este análisis el abordaje terapéutico oportuno (7, 8). **Gráfico N°1.**

Con este nuevo manejo de estratificación, se hace necesario el utilizar diferentes esquemas secuenciales de tratamiento, según las diferentes condiciones de los pacientes a lo largo de su vida. El **cuadro N°4** muestra algunas de las situaciones que llevan al clínico a cambiar de terapia, ya sea porque el perfil de riesgo del paciente cambió, porque el medicamento no puede utilizarse por más tiempo, por razones de adherencia o por falla terapéutica. Debemos considerar falla terapéutica en aquellos pacientes en los cuales, hemos descartado

Gráfico N°1. Manejo terapéutico según la estratificación del riesgo para fracturas osteoporóticas



THM: Terapia hormonal para la menopausia, BSF: bisfosfonatos, DN: denosumab Adaptado de Kanis J. A., et al. Osteoporosis International 2020;31:1-12

previamente causas secundarias de pérdida de masa ósea, y problemas de adherencia y que luego, de al menos 12 meses de tratamiento, experimenten 2 o más fracturas por fragilidad y pérdida significativa de DMO; también puede considerarse, como otro elemento, la ausencia de supresión de marcadores de resorción ósea en pacientes recibiendo un anti-resortivo (28).

A continuación vamos a revisar algunos esquemas secuenciales.

Tabla N° 4 Principales justificaciones para realizar un tratamiento secuencial para el tratamiento de la OPM

Condiciones para secuenciar las terapias
• Falta de adherencia terapéutica en especial a terapias orales
• Intolerancia medicamentosa, sobretodo a orales
• Duración limitada para el uso de un osteo-formador
• Necesidad de suspensión temporal de un bisfosfonato
• Intolerancia o contraindicación para usar o continuar THM
• Falla terapéutica

a. THM seguido de Bisfosfonatos

En la postmenopausia temprana la recomendación, aparte de optimizar los estilos de vida, el aporte de calcio y vitamina D, es ofrecer a las pacientes de riesgo bajo o moderado THM o bisfosfonatos.

La combinación de estos dos grupos terapéuticos ha sido estudiada demostrando incremento en la ganancia de DMO, sin embargo la data es escasa en cuanto a la evidencia de reducción de fracturas. La combinación de medicamentos no está recomendada en forma general y se utiliza solo en casos específicos (29).

Para mujeres fuera de la ventana de oportunidad, para aquellas con contraindicaciones para THM, o si se desea suspender una THM previa, la primera elección sería el uso de bisfosfonatos como terapia secuencial. En estos casos los bisfosfonatos evitan la pérdida de DMO al suspender la THM y permiten ganancias posteriores de DMO (30).

b. Bisfosfonatos seguidos de denosumab

Sea cual sea el bisfosfonato previo al uso secuencial con denosumab, ofrece ganancias significativas de DMO (31).

c. Bisfosfonatos seguidos de teriparatides

Esta es una situación frecuente en la práctica clínica, en donde los pacientes por diferentes razones, como por ejemplo, incremento en el perfil de riesgo para fractura o falla terapéutica, requieren de un osteo-formador. Se ha visto que la ganancia de DMO es menor, con esta secuencia, que la observada cuando se inicia el osteo-formador en pacientes sin tratamiento previo, pero la eficacia anti-fractura parece ser similar, como lo evidenció el estudio Vero con risedronato (32).

d. Denosumab seguido de teriparatide

En el estudio DATA (33), se demuestra que el uso de TRP luego de suspender Denosumab, no previene la pérdida de DMO, que ocurre en forma rebote, al suspender denosumab y se han descrito fracturas vertebrales múltiples durante este período de traslape entre un anti-resortivo potente y un osteo-formador, por lo que no se recomienda esta terapia secuencial.

e. Denosumab seguido de un bisfosfonato

La secuencia del uso de Denosumab, seguido de un bisfosfonato

se vislumbra como la mejor alternativa. Estudios de esta secuencia con alendronato ofrece los mejores resultados. El zolendronato, en algunas publicaciones no logra evitar totalmente la pérdida de masa ósea a nivel de la cadera en algunos pacientes. Requerimos de más estudios que evalúen el efecto a largo plazo de estos tratamientos secuenciales, no solo sobre la DMO, sino sobre la reducción sostenida del riesgo de fractura (34).

f. Teriparatide seguida de denosumab

Todo paciente tratado con TRP deberá continuar su terapia en forma secuencial con un anti-resortivo, ya sea un bisfosfonato o el uso de denosumab, con el fin de no perder el beneficio osteo-formador obtenido (35).

El estudio DATA (33) demuestra la transición secuencial del uso de TRP seguido de Denosumab, esquema que se caracteriza por prevenir la pérdida de DMO, posteriormente por un aumento progresivo de masa ósea. Este es el esquema secuencial de elección para pacientes de alto y muy alto riesgo para fractura.

g. Abaloparatide seguida de alendronato

El programa de extensión del estudio ACTIVE (23), fue diseñado con el fin de evaluar el tratamiento secuencial de Alendronato en 1.139 pacientes tratados previamente con Abaloparatide o con placebo. Mayor ganancia de DMO y eficacia anti-fractura superior quedaron demostradas al comparar el grupo previamente tratado con abaloparatide seguida de alendronato (36,37).

h. Romosozumab seguido de Alendronato

En el estudio Arch se confirmó la eficacia anti-fractura de este tratamiento secuencial tanto en la reducción de fracturas vertebrales, como no vertebrales (38).

i. Romosozumab seguido de denosumab

Análisis de los estudios FRAME y FREDOM han puesto en evidencia el valor antifractura de esta estrategia osteoformadora seguida de un antiresortivo potente, en donde las ganancias de DMO con 2 años de romosozumab son similares a las ganancias de 7 años de denosumab en monoterapia (39).

Se han probado numerosos esquemas terapéuticos intermitentes y combinados con osteoformadores y diferentes anti-resortivos, la mayoría demostrando ganancias significativas en DMO y algunos con mejoría en la porosidad cortical (por ejemplo denosumab con TRP) (40), lo cual podría ser de interés, en pacientes de muy alto riesgo, sin embargo, las guías internacionales, ante la falta de evidencia en la reducción del riesgo de fractura, desaconsejan estos esquemas, como una práctica generalizada (29).

Conclusión

La osteoporosis es una enfermedad crónica, que acompañará a nuestros pacientes durante toda su vida. El abordaje terapéutico de esta entidad es complejo y dinámico. Requiere de una evaluación integral en cada consulta, re-estratificando el riesgo

para fractura, descartando causas secundarias o fracturas vertebrales silentes, adecuando el aporte de proteínas, calcio y vitamina D, optimizando la adherencia terapéutica y estableciendo estrategias para fomentar la actividad física individualizada y la prevención de caídas. En medio de esta dinámica, se insertan las terapias secuenciales que son la clave para el manejo de estos pacientes. Las terapias actuales solo reducen parcialmente el riesgo de fractura, ofreciendo numerosas posibilidades futuras de investigación en este campo.

Referencias bibliográficas

1. Drake M.T., Clarke B.L., Lewiecki E.M. The pathophysiology and treatment of osteoporosis. *Clin Ther* 2015; 37: 1837-1850.
2. Russell LA. Management of difficult osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018, 32:835-847.
3. Li, N., Cornelissen, D., Silverman, S. et al. An Updated Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Drugs for Osteoporosis. *Pharmacoeconomics* 2021,39:181–209
4. Leder B.Z. (2020) Combination and Sequential Osteoanabolic/Antiresorptive Therapy in Osteoporosis Treatment. In: Leder B., Wein M. (eds) *Osteoporosis. Contemporary Endocrinology. Humana, Cham.* https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6_18
5. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab* 2012,23:576-581.
6. The North American Menopause Society (NAMS). Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2021,28:973-997.
7. Richard Eastell, Clifford J Rosen, Dennis M Black, Angela M Cheung, M Hassan Murad, Dolores Shoback, *Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol & Metabolism* 2019;104:1595–1622.
8. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, Cooper C, Rizzoli R, Adib G, Al-Daghri N, Campusano C, Chandran M, Dawson-Hughes B, Javaid K, Jiwa F, Johansson H, Lee JK, Liu E, Messina D, Mkinsi O, Pinto D, Prieto-Alhambra D, Saag K, Xia W, Zakraoui L, Reginster J-. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020;31:1-12.
9. Rozenberg, S., Al-Daghri, N., Aubertin-Leheudre, M. et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis?. *Osteoporos Int* 2020;31:2271–2286.
10. Drake M.T., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1032-1045.
11. Adler, R.A., El-Hajj Fuleihan, G., Bauer, D.C., Camacho, P.M., Clarke, B.L., Clines, G.A., Compston, J.E., Drake, M.T., Edwards, B.J., Favus, M.J., Greenspan, S.L., McKinney, R., Jr, Pignolo,

- R.J. and Sellmeyer, D.E., *Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res* 2016;31:16-35.
12. Adler, R.A., El-Hajj Fuleihan, G., Bauer, D.C., Camacho, P.M., Clarke, B.L., Clines, G.A., Compston, J.E., Drake, M.T., Edwards, B.J., Favus, M.J., Greenspan, S.L., McKinney, R., Jr, Pignolo, R.J. and Sellmeyer, D.E., *Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res* 2016;31:16-35.
 13. Vannala V, Palaian S, Shankar PR. *Therapeutic Dimensions of Bisphosphonates: A Clinical Update. Int J Prev Med* 2020;11:166.
 14. Lewiecki EM. *New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018;10:209-223.
 15. Anastasilakis, A.D.; Makras, P.; Yavropoulou, M.P.; Tabacco, G.; Naciu, A.M.; Palermo, A. *Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. J Clin Med* 2021;10:152-180.
 16. Lewiecki EM, Miller PD. *Skeletal effects of primary hyperparathyroidism: bone mineral density and fracture risk. J Clin Densitometry* 2013,16:28-32.
 17. Leder BZ. *Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein Analogs in Osteoporosis Therapy. Curr Osteoporosis Rep* 2017;15:110-119.
 18. Rachner TD, Hofbauer LC, Göbel A, Tsurudi E. *Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. J Mol Endocrinol* 2019; 62:R145-R154.
 19. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.
 20. Díez-Pérez A., Marin F, Eriksen E., et al. *Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. Bone* 2019;120:1-8.
 21. Hattersley G, Dean T, Corbin BA, et al. *Binding Selectivity of Abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor Conformations and Effects on Downstream Signaling. Endocrinology* 2016;157:141-149.
 22. Boyce EG, Mai Y, Pham C. *Abaloparatide: Review of a Next-Generation Parathyroid Hormone Agonist. Ann Pharmacother* 2018;52:462-472.
 23. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. ACTIVE Study Investigators. *Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized clinical trial. JAMA* 2016;316:722-33.
 24. Suen PK, Qin L. *Sclerostin, an emerging therapeutic target for treating osteoporosis and osteoporotic fracture: A general review. J Orthop Translat* 2015;4:1-13
 25. Van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. *Sclerostin deficiency in humans. Bone* 2017;96:51-62.
 26. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. *Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med* 2016;375:1532-1543
 27. Saag K .G., Petersen J., Brandi M.L., et al. *Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med* 2017;377:1417-1427
 28. Langdahl B. *Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: Combined and sequential approaches. Bone* 2020;139:115516.
 29. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. *American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocr Pract* 2020;26:1-46.
 30. Tiraş MB, Noyan V, Yildiz A, Yildirim M, Daya S. *Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone or in combination, on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: a prospective, randomized study. Hum Reprod* 2000;15:2087-2092.
 31. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P. *Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Eur J Endocrinol* 2018;179:R31-R45.
 32. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, et al. *Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. J Bone Miner Res* 2018;33:783-94.
 33. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. *Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal*

- osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1147-1155.
34. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3163-3170.
 35. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017;32:198-202.
 36. Cosman F, Miller PD, Williams GC, et al. Eighteen months of treatment with subcutaneous abaloparatide followed by 6 months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: Results of the ACTIVE extend Trial. *Mayo Clin Proc* 2017;92:200-2010.
 37. Bone HG, Cosman F, Miller PD, et al. ACTIVEExtend: 24 Months of Alendronate After 18 Months of Abaloparatide or Placebo for Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2949-2957.
 38. Saag K.G., Petersen J., Brandi M.L., et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-1427.
 39. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res* 2018;33:1219-1226.
 40. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SM, et al. Effects of Two Years of Teriparatide, Denosumab, or Both on Bone Microarchitecture and Strength (DATA-HRpQCT study). *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2023-2030.



DIABETES

HAY ÓRGANOS
QUE SUFREN Y
NO SE VEN



Para más información
de pacientes, **escanee**
este código QR.



Para revisar la IP del
producto, **escanee**
este código QR.



Pinceladas de decisiones terapéuticas en endocrinología: Uso de estatinas en prevención primaria de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Dr. Yulino Castillo-Nuñez

Médico internista y endocrinólogo

Jefe, Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Salvador B. Gautier

y.castillo@claro.net.do

Las Guías del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón/Multisociedad, establecen recomendaciones para el uso de la terapia con una estatina en individuos en prevención primaria de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), es decir, sin evidencia de ECVA (1):

- **1).** En individuos entre los 20 y los 75 años de edad con hipercolesterolemia primaria severa (colesterol de LDL \geq 190 mg/dl):
 - Usar terapia de alta intensidad con una estatina. La terapia de alta intensidad con una estatina es aquella que reduce el C-LDL \geq 50%. Esto se logra con rosuvastatina, 20-40 mg/día o atorvastatina, 40-80 mg/día.
- **2).** En individuos con diabetes mellitus entre los 40 y 75 años de edad y C-LDL de 70-189 mg/dl, sin ECVA clínica:
 - Está indicada la terapia de moderada intensidad con una estatina, sin calcular el riesgo a 10 años de ECVA. La terapia de moderada intensidad con una estatina es aquella que reduce el C-LDL de 30 a menos de 50%. Esto se logra con rosuvastatina, 5-10 mg/día; atorvastatina, 10-20 mg/día; simvastatina, 20-40 mg/día; pravastatina, 40-80 mg/día; lovastatina, 40 mg/día; fluvastatina, 40 mg/día o pitavastatina, 2-4 mg/día.

- Está indicada la terapia de alta intensidad con una estatina si hay múltiples factores de riesgo para ECVA o el paciente tiene 50-75 años de edad.
- **3).** Si no hay ECVA clínica o diabetes mellitus, el individuo tiene 40-75 años de edad y el C-LDL es de 70-189 mg/dl **se debe de calcular el riesgo a 10 años de ECVA** con el calculador de riesgo de las *Pooled Cohort Equations (ASCVD Risk Estimator Plus)* que se puede tener en los teléfonos inteligentes:
 - Riesgo bajo (riesgo de ECVA a 10 años menor de 5%): Enfatizar el estilo de vida en el paciente.
 - Riesgo limítrofe (riesgo de ECVA a 10 años de 5 a menos de 7.5%): Si hay potenciadores de riesgo, discutir con el paciente el uso de terapia de moderada intensidad con una estatina. Los factores potenciadores o incrementadores de riesgo para la discusión médico-paciente del riesgo de ECVA son los siguientes:
 - Historia familiar de ECVA prematura (antes de los 55 años de edad en los hombres y antes de los 65 años de edad en las mujeres).
 - Hipercolesterolemia primaria (C-LDL 160-189 mg/dl; C-no-HDL 190-219 mg/dl).

- Síndrome metabólico.
- Enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada de 15-59 ml/min/1.73 m² con o sin albuminuria; no tratada con diálisis o trasplante renal).
- Condiciones inflamatorias crónicas (psoriasis, artritis reumatoidea, VIH/SIDA).
- Historia de menopausia prematura (antes de los 40 años de edad) y de condiciones asociadas al embarazo que más tarde aumentan el riesgo de ECVA como la pre-eclampsia.
- Etnias de alto riesgo (ej. asiáticos del sur).
- Lípidos/biomarcadores asociados con riesgo elevado de ECVA:
 - o Hipertrigliceridemia primaria persistentemente elevada (óptimamente 3 determinaciones) con cifra de triglicéridos ≥ 175 mg/dl.
 - o hsCRP ≥ 2 mg/l.
 - o Lp(a) ≥ 50 mg/dl o ≥ 125 nmol/l. Una indicación relativa para su medición es la historia familiar de ECVA prematura.
 - o ApoB ≥ 130 mg/dl. Corresponde a un C-LDL ≥ 160 mg/dl. Una indicación relativa para su medición podría ser una cifra de triglicéridos mayor de 200 mg/dl.
 - o Índice tobillo-braquial menor de 0.9.
- Riesgo intermedio (riesgo de ECVA a 10 años de 7.5 a menos de 20%):
Si hay potenciadores de riesgo, se favorece iniciar terapia de moderada intensidad con una estatina. Si la discusión de riesgo es incierta, considerar medir el score de calcio coronario (CAC) en adultos seleccionados:
 - o CAC = 0: riesgo más bajo. No considerar el uso de una estatina a menos que exista diabetes mellitus, historia familiar de enfermedad coronaria prematura o tabaquismo.
 - o CAC = 1-99: se favorece el uso de una estatina, especialmente en individuos con edad ≥ 55 años.
 - o CAC ≥ 100 o \geq percentila 75: iniciar terapia con una estatina.
- Riesgo alto (riesgo de ECVA a 10 años $\geq 20\%$):
Iniciar terapia de alta intensidad con una estatina.

Referencias bibliográficas

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e1143

LA INSULINA GLARGINA CONTINUA EVOLUCIONANDO

SOLLIQUA®
insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida



PARA PACIENTES NO CONTROLADOS CON INSULINA BASAL
**ELIJA SOLLIQUA® POR SU
PODER DE ALCANZAR LA META^{1,2}**

- // SOLLIQUA® redujo la HbA1c en promedio 1,1% en el grupo total y 2,4% en el subgrupo de HbA1c >9% al inicio (post-hoc)^{1,2}
- // Con SOLLIQUA® 55% de los pacientes lograron la meta¹
- // Seguridad cardiovascular establecida^{3,4}



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR

AYUDANDO A SUS PACIENTES A ENCONTRAR
EL EQUILIBRIO PERFECTO^{5,6}

Toujeo®
insulina glargina 300U/mL

Ahora para pacientes con diabetes mellitus desde los **6 años** de edad⁵



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR

SANOFI

REFERENCIAS:

1. Aroda VR, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titrateable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016;39(11):1972-1980. 2. Rosenstock J, et al. Benefits of LixiLan, a Titrateable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016, dc160917; DOI: 10.2337/dc16-0917. 3. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais G, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28. 4. Pfeiffer MA, M.O., Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N. S.* Información para Prescribir de Toujeo® (En Colombia: Acta No. 05 de 2020, segunda parte Numeral 3.4.2.3, de la comisión revisora de medicamentos del INVIMA). 6. Danne T, et al. *Diabetes Care*. 2020;43:1512-1519. aetial de propiedad exclusiva de Sanofi dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa. Sanofi solo recomienda sus productos para las indicaciones aprobadas para el producto por la Autoridad Regulatoria e incluida en la información de prescripción. PARA MAYOR INFORMACIÓN COMUNICARSE CON EL DEPARTAMENTO MÉDICO DE: En Colombia: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 8. Bogotá D.C. Teléfono: 621 4400 - Fax: 744 4237. En Bolivia, Centro América y Caribe: Sanofi-Aventis de Panamá S.A. Torre Evolution, piso 32, Calle 50 y Av. Aquilino de la Guardia Obarrio - Ciudad de Panamá, República de Panamá Telf.: (507) 382-9500. Informed.pac@sanofi.com Sitio web: <http://www.sanofi.com.pa/la/pa/index.jsp> En Ecuador: Sanofi-Aventis del Ecuador S.A. Centro Corporativo Elupark, Vía Antigua a Najón y Av. Simón Bolívar, torre 2, piso 5, código postal EC 170503 Telf.: (593) 2500-3020. En Perú: Sanofi-Aventis del Perú. Av. Javier Prado Este 444 Piso 15, San Isidro, Telf.: (511) 631 9100. Para reportes de eventos adversos: En todo Centroamérica, Ecuador y Bolivia: drugs.camw@sanofi.com. En Venezuela: farmacovigilancia.ve@sanofi.com. En Perú: farmacovigilancia.peru@sanofi.com. En Colombia: farmacovigilancia.colombia@sanofi.com. SOLLIQUA® 10-40, lapicero prellenado desechable que contiene por ml: 100 unidades de insulina glargina y 50 mcg de lixisenatida; y SOLLIQUA® 30-60, lapicero prellenado desechable que contiene por ml: 100 unidades de insulina glargina y 33 mcg de lixisenatida. Para Colombia Número de Registro Sanitario: INVIMA 2019M-0018727 - INVIMA 2019M-0018726. En Perú Registro Sanitario: BE-01205 y BE-01206. Ver información de prescripción en la ficha técnica adjunto al presente material. MAT-CO-2102247 - 10/21.

Hipertiroidismo durante el embarazo

Dr. Einar Rodríguez Lahoz

Médico internista y endocrinólogo

Departamento de Endocrinología, Hospital General Plaza de la Salud

Santo Domingo, República Dominicana

einarrodriguez@gmail.com

Introducción

El embarazo es un estado fisiológico en el cual ocurren numerosos cambios hormonales; la función tiroidea sufre transformaciones complejas que toman relevancia en el desarrollo embrionario-fetal y en diferentes procesos fisiopatológicos. La patología tiroidea constituye uno de los desórdenes endocrinológicos más frecuentes durante el periodo gestacional. Aunque solo afecta del 2-4% de todos los embarazos, el hipertiroidismo puede desencadenar resultados adversos para la madre como para el feto; por ejemplo, aumento en la prevalencia de abortos, hemorragia posparto, desprendimiento prematuro de la placenta, hipertensión gestacional, parto pretérmino, lesión cerebral en el neonato y alteraciones en el neurodesarrollo (1).

Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo cerebral durante la fase embrionaria y fetal, así como para el crecimiento somático y la maduración ósea (2). De manera que anomalías en la función tiroidea durante la infancia y/o niñez no solamente repercuten en disfunción hormonal durante la adultez, sino que se verán manifestadas en efectos sobre el crecimiento y maduración de otros tejidos dependientes de las hormonas tiroideas (3).

Por estos motivos es de vital relevancia el diagnóstico de hipertiroidismo durante el embarazo. Esta patología puede producir desenlaces perjudiciales para la madre y el feto, siendo

además un desafío para el médico si no se logra un control metabólico en la paciente. En esta revisión se muestra la epidemiología, los cambios en la función tiroidea durante la gestación y el diagnóstico, manejo y consecuencias del hipertiroidismo durante el embarazo.

Epidemiología

Durante el embarazo, el hipertiroidismo clínico se define como un estado de hipermetabolismo caracterizado por unos niveles de TSH en suero inferiores al rango de referencia específico de cada trimestre (tabla 1) junto con niveles elevados de T3, T4 o ambos (4). El hipertiroidismo subclínico, por otro lado, se caracteriza por niveles de TSH en suero inferiores al rango de referencia específico de cada trimestre y niveles normales de T4 libre y de T3. La prevalencia de hipertiroidismo en la gestación es baja, oscilando entre 0.1% y 4%. Sus causas más frecuentes en la gestación son el hipertiroidismo gestacional transitorio o mediado por hCG y el hipertiroidismo autoinmune o enfermedad de Graves (4). La frecuencia de hipertiroidismo en otras poblaciones como Europa es de 0,75% y de 1,3% en Estados Unidos. Su etiología principal es la enfermedad de Graves, responsable de 85 a 90% de los casos (5). Su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres en edad

reproductiva (6). Está presente en 55 a 80 y 35 a 50 casos por 100,000 personas/año en mujeres mayores de 30 y entre 20 a 29 años, respectivamente; en mujeres menores de 20 años, el riesgo es mucho menor (7). El riesgo teórico de desarrollar hipertiroidismo durante el embarazo es aproximadamente 0.5%. No obstante, hay mayor probabilidad de detección de

hipertiroidismo no diagnosticado debido a que la estimulación por la hCG puede hacerlo clínicamente manifiesto (8). Existen otras causas no autoinmunes y muy poco frecuentes como el bocio multinodular tóxico, el adenoma tóxico y el hipertiroidismo por medicamentos (levotiroxina, yodo, amiodarona) que deberán tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

Tabla 1. Niveles de TSH según las diferentes sociedades medicas

Sociedad	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre
ATA 2017	0.1-2.5 mUI/L	2.0-3.0 mUI/L	0.3-3.0 mUI/L
ETA 2014	Menor de 2.5 mUI/L	Menor 3.0 mUI/L	Mayor de 3.5 mUI/L
ENDO 2012	0.1-2.5 mUI/L	Menor de 3 mUI/L	Menor de 3 mUI/L

ATA: Asociación Americana de Tiroides; ETA: Asociación Europea de Tiroides; ENDO: Endocrine Society (4).

La glándula tiroides

La tiroides se encuentra ubicada en la cara anterior del cuello, entre la horquilla esternal y el cartílago tiroides. Está compuesta por dos lóbulos, unidas por un istmo. Es el órgano endocrino más grande del cuerpo humano, es sumamente vascularizada y pesa entre 15 a 20 gramos (9).

Esta glándula es una de las más importantes de la economía humana, con capacidad de adaptación sumamente alta. La tiroides, al igual que otras glándulas endocrinas, produce sus hormonas T3 (triyodotironina) y T4 (tetrayodotironina), bajo el control directo del eje hipotálamo-hipófisis- tiroides. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotrópina (TRH). Esta, a su vez, provoca la liberación de la hormona tirotrófica u hormona estimulante de la tiroides (TSH) desde la adenohipófisis. La TSH estimula todos los pasos en la síntesis de las hormonas tiroideas: estimula la captación del yodo orgánico, el paso de organificación o de incorporación de yoduro orgánico en los residuos de tirosina de la tiroglobulina, produciendo básicamente T4 y en menor proporción T3, y también puede estimular el crecimiento y desarrollo de la glándula tiroides, aumenta la vascularidad y estimula la síntesis y liberación de

las hormonas tiroideas (10). Las hormonas tiroideas se transportan primordialmente unidas a proteínas. La cantidad de hormona libre, metabólicamente activa, es extremadamente mínima, siendo para la T4 0.03% y para la T3 0.3%. La mayor parte de las hormonas se transportan por la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), y en menor cantidad por la pre-albúmina y albúmina (11). Existe un sistema de retroalimentación negativa entre las hormonas tiroideas y la TSH, que es logarítmico y exponencial. La 5'-desyodinasas tipo I convierte la T4 en T3 en hígado, músculo, riñón y tiroides. El 90% de la T3 circulante proviene de la desyodación de la T4 en tejidos periféricos. Las hormonas tiroideas controlan la producción de energía en el cuerpo (termogénesis), el consumo de oxígeno, la respiración celular, el gasto energético total, el crecimiento, la maduración de los tejidos y el recambio de hormonas, sustratos y vitaminas; además son esenciales para la formación del sistema nervioso central (12). La glándula tiroides no sólo produce hormonas, sino también las almacena unidas a la tiroglobulina en los folículos tiroideos. De esta manera se asegura una dotación de hormona tiroidea durante

varias semanas, en caso de cualquier eventual deterioro o alteración de la glándula. Cuando es necesario, las células tiroideas separan las hormonas tiroideas de la tiroglobulina y las liberan a la circulación. Ya en la circulación sanguínea, la hormona tiroidea es captada en su mayor parte por las proteínas transportadoras de hormona tiroidea. Más del 98% de la hormona tiroidea circula unida a proteínas, pero es la forma libre (forma biológicamente activa), la que está disponible para ser utilizada por los tejidos periféricos.

CAMBIOS TIROIDEOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO.

Durante el embarazo, debido a los cambios hormonales, en especial el hiperestrogenismo y sus efectos sobre la síntesis hepática de proteínas, se incrementa la producción de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. De esa forma se aumenta la reserva circulante de hormona tiroidea total, sin cambios en la cantidad de la hormona tiroidea libre (13). La cuantificación de las hormonas T3 y T4 totales por laboratorio puede inducir el error de considerar a la mujer hipertiroidea. Ahora bien, como se indicará más adelante, es importante conocer los cambios sobre las hormonas TSH y T4 libre durante el embarazo, debido a la ocurrencia de un hipertiroidismo fisiológico durante el primer trimestre (14). En el embarazo temprano ocurre un progresivo aumento de las concentraciones de la gonadotropina coriónica humana (hCG). La hCG, que es una glucoproteína, al tener homología estructural con la TSH y al encontrarse en concentraciones muy elevadas (generalmente 100,000 U/L) en el primer trimestre del embarazo, tiene una reacción cruzada con el receptor de TSH, llevando a una estimulación suprafisiológica de la glándula tiroidea, provocando un aumento de los niveles de T4 libre, bocio y supresión parcial de la secreción de TSH por parte de la hipófisis (15). Esta condición ha sido descrita como hipertiroidismo gestacional transitorio, con signos y síntomas más o menos pronunciados de tirotoxicosis. Esta condición se asocia frecuentemente con hiperemesis gravídica (16). Ha sido descrita una correlación inversa entre ambas hormonas durante las primeras 14 a 15 semanas de gestación. Sin embargo, esta clásica relación entre TSH y hCG ha

sido recientemente cambiada por nuevos estudios, indicando una influencia mutua más débil que las previamente descritas. Más aún, otros estudios recientes también han mostrado que existen otros factores que juegan un rol significativo en la variabilidad de la TSH en el primer trimestre del embarazo, lo cual dificulta la interpretación de la concentración sérica de TSH en las primeras semanas de gestación (17). Las concentraciones plasmáticas de TSH son fuertemente influenciadas por varios parámetros como el índice de masa corporal, edad, etnia y deficiencia de yodo durante el embarazo. Es también conocido que los valores de TSH en el primer trimestre son significativamente más altos en pacientes con anticuerpos anti-peroxidasa tiroideos. Todos estos factores deben ser tomados en cuenta al momento de interpretar las pruebas de función tiroidea (18). La hipotiroxemia materna, independientemente del valor materno de TSH, también ha sido recientemente considerada como un problema relevante. Sin embargo, la interpretación de las concentraciones maternas de T4 libre durante el embarazo es un problema bien difícil, debido al aumento de los niveles circulantes de la globulina ligadora de hormonas tiroideas y la disminución de la concentración de la albúmina, comparado con la mujer no embarazada. En los últimos años se ha sugerido que la T4 libre medida con diálisis o ultrafiltración usando la espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida de extracción en fase sólida en línea es el método estándar de oro en el embarazo. Lamentablemente es costosa, difícil de realizar y no disponible en la mayoría de laboratorios clínicos (13). Adicionalmente, la glándula tiroidea materna sana aumenta de tamaño durante el embarazo, tanto por aumento de su vascularidad, como por hiperplasia, sin cambios en su ecogenicidad al ultrasonido. El hipotiroidismo subclínico y en mayor medida el hipotiroidismo clínico es de riesgo para el desarrollo del embarazo normal, con efectos adversos maternos y fetales. Si bien durante el primer trimestre se produce aumento de los niveles de T4 libre y caída del TSH, esto debe ser considerado como un hipertiroidismo fisiológico y transitorio, que no puede ser confundido con un estado patológico de hipertiroidismo o bien debe ser diferenciado de un hipertiroidismo por enfermedad de Graves. El desarrollo de la glándula tiroidea del feto inicia entre las semanas 10 y 12 de la gestación y no termina

hasta el nacimiento. En la semana 14, inicia la producción de hormonas tiroideas, aunque algunos autores consideran que la secreción de la hormona inicia hasta las 18 a 20 semanas.

La hormona tiroidea es crítica para el desarrollo del sistema nervioso central, incluyendo la neurogénesis, migración neuronal, formación de axones y dendritas, mielinización, sinaptogénesis y regulación de neurotransmisores. Es importante, por lo tanto, que exista un paso de hormona tiroidea durante todo el embarazo y una función tiroidea materna suficiente y

apropiada, ya que esto permitirá un desarrollo adecuado del sistema nervioso central y otros tejidos. A toda la carga sobre la glándula tiroidea, debe añadirse que durante el embarazo se produce disminución en la disponibilidad de yodo, debido a pérdidas renales y pérdidas hacia placenta y feto. De ahí que los requerimientos de yodo durante el embarazo son mayores. La organización mundial de la salud recomienda la ingesta de 250 mcg de yodo por día para las mujeres embarazadas, frente a 150 mcg por día para las no embarazadas (3).

Tabla 2. Cambios fisiológicos durante el embarazo (19).

Cambios fisiológicos	Consecuencias
Aumento de la globulina ligadora de hormonas tiroideas (TBG)	Aumento de las concentraciones séricas de T3 y T4 total
Aumento del volumen plasmático	Aumento de los depósitos de T3 y T4
Aumento de desyodasa tipo 3 en placenta y útero	Aumento de la degradación de T3 y T4
Aumento del aclaramiento renal de yodo	Aumento de las necesidades de yodo, disminuye la producción de hormonas del tiroides en áreas deficientes de yodo
Aumento del consumo de oxígeno por la unidad fetoplacentaria	Aumento del metabolismo basal, aumento del gasto energético
Cambios inmunológicos	Disminuyen los niveles de anticuerpos tiroideos
Aumento del tamaño de la tiroides	Incremento de la tiroglobulina
Aumento de la gonadotropina coriónica humana (hCG)	Aumento de la TSH y disminución de la T4 libret

Adaptado de Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. Br Med Bull 2011;97:137-148.

Hipertiroidismo y embarazo

La tirotoxicosis en el embarazo puede ocurrir debido a hipertiroidismo (aumento de la producción de hormona tiroidea) o aumento de la liberación de hormonas preformadas. La causa más común de hipertiroidismo en mujeres jóvenes es la enfermedad de Graves, con una prevalencia que oscila entre el 0.4%

y el 1.0% antes del embarazo y de 0.2% durante el embarazo (8). La causa más común de hipertiroidismo no autoinmune en el primer trimestre es tirotoxicosis transitoria gestacional, que ocurre en el 2% al 11% de los embarazos, con una mayor prevalencia en mujeres asiáticas (9, 10). Es importante distin-

guir tirototoxicosis gestacional transitoria de la enfermedad de Graves, ya que los tratamientos son diferentes (la tabla 3 muestra las principales diferencias). La tiroiditis indolora y la tiroiditis granulomatosa subaguda pueden producir tirototoxicosis debido al aumento de la liberación de hormonas tiroideas preformadas desde la tiroides; se puede ver en mujeres jóvenes de edad fértil, pero esto es poco común durante el embarazo. El adenoma tiroideo tóxico también es poco frecuente en mujeres embarazadas (20).

Tirototoxicosis gestacional transitoria (TGT)

Tirototoxicosis gestacional transitoria (TGT) se presenta con TSH suprimida y niveles elevados de T4 al principio del embarazo. Está mediada por niveles elevados de hCG en suero. La hCG elevada estimula la producción de hormonas tiroideas. Por lo tanto, niveles muy altos de hCG o la hCG particularmente bioactiva puede conducir a tirototoxicosis transitoria gestacional. Los niveles altos de hCG también se asocian con frecuencia con náuseas, vómitos e hiperémesis gravídica. La mayoría de las veces el diagnóstico es clínico y se confirma con las pruebas de laboratorio. Típicamente estas pacientes no tienen antecedentes de síntomas de tirototoxicosis antes de la concepción y no tendrán estigmas de la enfermedad de Graves como bocio o exoftalmos. La proporción de T3 a T4 es a menudo más alta en Graves que en la tirototoxicosis gestacional transitoria y los niveles de anticuerpos del receptor de TSH (TRAb) suelen estar elevados solo en la enfermedad de Graves. Como el nombre lo indica, la tirototoxicosis gestacional transitoria es una condición temporal y que por lo general mejora después de la décima semana del embarazo cuando comienza a establecerse una meseta de la hCG. El tratamiento con medicamentos antitiroideos no está indicado. Los pacientes con TGT deben recibir terapia de soporte para las náuseas graves y vómitos y cualquier desequilibrio electrolítico o pérdida de volumen. Los beta-bloqueantes durante el embarazo se deben usar con cautela, pero si los síntomas de tirototoxicosis son severos se puede utilizar el labetalol, usando la dosis efectiva más baja a partir de 100 mg dos veces al día. Es importante señalar que se debe evitar el atenolol ya que está asociado con retraso del crecimiento fetal (21).

Enfermedad de Graves

Durante la gestación pueden coexistir síntomas típicos del hipertiroidismo, tales como palpitaciones, fatiga o intolerancia al calor, los cuales pueden ser confundidos con los síntomas del embarazo normal. Las mujeres con enfermedad de Graves pueden tener un agrandamiento difuso de la glándula tiroides (bocio) u oftalmopatía de Graves. Pueden referir una incapacidad para ganar peso a pesar de tener buen apetito. En el hipertiroidismo franco de la enfermedad de Graves, la TSH sérica se suprime y los niveles de T3 y/o T4 se elevan por encima de los rangos de referencia específicos de la gestación, con una producción de T3 mayor en relación con la T4. Los niveles de TRAb son casi siempre elevados. Los anticuerpos del receptor de TSH deben medirse al final del segundo trimestre en mujeres con enfermedad de Graves activa, una historia de la enfermedad de Graves tratada con yodo radiactivo o tiroidectomía por enfermedad de Graves, o antecedentes de un bebé anterior con Enfermedad de Graves. En mujeres con alto riesgo, incluyendo aquellas que reciben medicación antitiroidea y aquellas con hipertiroidismo mal controlado o niveles de anticuerpos del receptor de TSH elevados, la ecografía fetal debe ser realizada mensualmente después de las 20 semanas de gestación para detectar evidencia de disfunción tiroidea fetal (por ejemplo, retraso del crecimiento, hidropesía, bocio, insuficiencia cardíaca). Estas mujeres también deben someterse a pruebas antes del parto al menos semanalmente a partir de las 32 a 34 semanas de gestación, o antes en situaciones particularmente de alto riesgo (21).

Tabla 3. Características de las etiologías más comunes de hipertiroidismo durante el embarazo

Tirotoxicosis gestacional transitoria	Enfermedad de Graves
<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de antecedentes familiares de enfermedad de Graves o enfermedades autoinmunes • Diagnóstico en primer trimestre • Ausencia de síntomas previos al embarazo • Común con hiperémesis • Común en embarazos múltiples • Sin manifestaciones de enfermedad de Graves • Anticuerpos ausentes • Evolución de la enfermedad autolimitada 	<ul style="list-style-type: none"> • Posible antecedente familiar de enfermedad de Graves • Diagnóstico en cualquier momento de la gestación, pero más frecuente en etapas tempranas • Sin relación específica con hiperémesis • Sin relación específica con embarazos múltiples • Signos y síntomas pueden estar presentes previo al embarazo • Presencia de estigmas de enfermedad de Graves • Hipertiroidismo en cualquier grado clínico • Anticuerpos presentes • Evolución impredecible

Tabla 4. Clasificación etiológica del hipertiroidismo en el embarazo

<p>Hipertiroidismo en la gestación</p> <ul style="list-style-type: none"> •Tirotoxicosis gestacional transitoria •Hiperemesis gravídica •Gestación múltiple •Hipertiroidismo trofoblástico (mola, coriocarcinoma) •Hyperreactio luteinalis •Tirotoxicosis familiar gestacional •Hiperplacentosis
<p>Patología tiroidea</p> <ul style="list-style-type: none"> •Enfermedad de Graves •Tiroiditis •Bocio multinodular •Adenoma tiroideo tóxico
<p>Iatrogénica</p> <ul style="list-style-type: none"> •Sobret ratamiento con hormonas tiroideas •Toma inadvertida de hormonas tiroideas (contaminación alimentaria, pastillas adelgazantes, etc.) •Facticio

Cuadro clínico

En la tabla que se muestra a continuación se describen los signos y síntomas que se pueden presentar en el hipertiroidismo, en el caso del embarazo estos síntomas se pueden confundir o solapar con los propios del embarazo o con los de una hiperémesis gravídica (20).

Tabla 5. Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo (independientemente de la etiología) modificado de Novodvorsky P, Allahabadia A, Thyrotoxicosis, Medicine 2021,49:8;515-521

<p>Sistema cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> •Palpitaciones, taquicardia sinusal, fibrilación auricular, fallo cardíaco
<p>Sistema nervioso autónomo</p> <ul style="list-style-type: none"> •Temblor fino, intolerancia al calor, sudoración excesiva
<p>Sistema nervioso central</p> <ul style="list-style-type: none"> •Hiperactividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, disforia, psicosis, depresión, fatiga, hiperreflexia, corea, parálisis periódica hipercalémica, hipercinesia
<p>Sistema Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> •Aumento del apetito, polidipsia, pérdida de peso (en un 10% de los pacientes ganancia de peso), aumento de la frecuencia de deposiciones
<p>Sistema respiratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> •Disnea
<p>Sistema genitourinario</p> <ul style="list-style-type: none"> •Poliuria, oligomenorrea o amenorrea, disfunción sexual, disminución de la libido
<p>Sistema musculo esquelético</p> <ul style="list-style-type: none"> •Debilidad muscular, miopatía proximal, osteoporosis
<p>Ojos</p> <ul style="list-style-type: none"> •Retracción del párpado superior con mirada inquieta y brillante, sensación molesta en el ojo, dolor o presión retrobulbar, demora en el cierre palpebral, edema periorbitario, quemosis e inyección escleral. La mirada adquiere un aspecto de terror (ojo trágico), a veces tan acentuada que el ojo llega a subluxarse (subluxación de Dieulafoy). El exoftalmos ocurre en el 25% de los casos y la diplopía en el 10%.
<p>Piel y faneras</p> <ul style="list-style-type: none"> •Piel caliente y húmeda, caída del cabello, eritema palmar, prurito, uñas en cuchara o coiloniquia (contorno cóncavo con onicolísis distal) las que se encuentran en el 5% de los pacientes hipertiroides y se les denomina "uñas de Plummer"

Diagnostico

El hipertiroidismo se caracteriza por TSH suprimida o indetectable y concentraciones elevadas de T4 libre y/o T3. La "T3-Toxicosis" se refiere a una elevación aislada de T3 libre en el contexto de una concentración sérica de TSH suprimida. El hipertiroidismo subclínico se refiere a una concentración de TSH suprimida con concentraciones normales de T4 y T3 libre. En raras ocasiones, las concentraciones séricas de TSH son elevadas (o inadecuadamente normales) en el contexto de concentraciones elevadas de T4 y/o T3 libre; esto se define como hipertiroidismo secundario causado por resistencia a hormonas tiroideas o a un adenoma hipofisario secretor de TSH. Más comúnmente, esta imagen bioquímica puede también estar presente en casos de cumplimiento deficiente de la terapia de reemplazo con levotiroxina, síndrome del eutiroideo enfermo, o interferencia del ensayo de laboratorio. La investigación de la causa de la tirotoxicosis debe incluir evaluación de autoinmunidad contra antígenos tiroideos (TSH-R, TPO). Los autoanticuerpos estimulantes contra TSH-R (TRABs) están presentes en casi todos los casos de enfermedad de Graves y su título tiende a correlacionarse con la gravedad de la enfermedad. Algunas TRABs inhiben el TSH-R y se conocen como anticuerpos bloqueadores de TSH-R. Están presentes en hasta un 10-20% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmune. Los autoanticuerpos contra TPO son detectables en aproximadamente el 70-80% de los pacientes con enfermedad de Graves y en la mayoría de los pacientes con tiroiditis autoinmune (>95%). La gammagrafía tiroidea no se utiliza de forma rutinaria en el diagnóstico de tirotoxicosis durante el embarazo, pero puede ser útil para determinar la causa si esto no es obvio a partir de la historia, el examen y los resultados de laboratorio en mujeres no embarazadas. La ecografía tiroidea también aporta información valiosa sobre la anatomía de la tiroides (21).

Tratamiento

Los medicamentos antitiroideos son la base en el manejo; el yodo radiactivo está contraindicado durante el embarazo y la tiroidectomía solo se recomienda en casos específicos. Las tionamidas son el grupo de medicamentos que disminuyen

la organificación del yodo y su unión a monoyodotirosina y diyodotirosina, con la subsiguiente inhibición de la síntesis de las hormonas tiroideas al inhibir la enzima peroxidasa tiroidea. Los medicamentos disponibles de este grupo incluyen el metimazol (MMI), el carbimazol (CMZ) y el propiltiouracilo (PTU); todos estos fármacos cruzan la placenta y son igualmente efectivos en el manejo del hipertiroidismo durante el embarazo, en la República Dominicana solo tenemos disponible el metimazol. La dosis inicial depende de la severidad de los síntomas y el grado de tirotoxicosis (ver resumen del tratamiento en la tabla 6). La terapia antitiroidea se relaciona a potenciales efectos adversos, siendo más frecuente en el metimazol (MMI 4-10% frente a un 2-8% del PTU) particularmente cuando se utilizan durante etapas tempranas del embarazo. (2, 4). El uso de MMI o CMZ se ha asociado con casos de agranulocitosis y un riesgo aumentado de defectos del desarrollo, como atresia de coanas o esofágica, defectos oculares, aplasia cutis y onfalocelo. El PTU se ha asociado a defectos del desarrollo, como quistes faciales e hidronefrosis; frecuentemente son defectos menores y menos severos; otros efectos de este medicamento incluyen agranulocitosis, hepatotoxicidad y vasculitis. (4, 21)

El medicamento de primera línea en el primer trimestre del embarazo es el PTU por el menor riesgo de efectos adversos en la embriogénesis. Hay que recordar que si un paciente ya se encontraba usando MMI antes del embarazo se debe realizar un cambio de la dosis usando la relación 1:20 (ejemplo 5 mg de MMI equivalen a 100 mg de PTU). Hay discusión sobre la continuación de la terapia con propiltiouracilo después del primer trimestre, pudiendo ser razonable continuar con el PTU instaurado en el primer trimestre evaluando la función hepática materna; o cambiar a MMI, disminuyendo el riesgo de hepatotoxicidad. La decisión debe ser individualizada, ya que existe la posibilidad de producirse un periodo de menor control tiroideo, lo cual tiene consecuencias para la madre y el feto. La meta del tratamiento es mantener los niveles de hormonas tiroideas lo más cercano a rangos normales, utilizando las dosis más bajas posibles; en la mayoría de los casos, la dosis se puede disminuir después del primer trimestre. El seguimiento de la función tiroidea es importante; las recaídas pueden presentarse aproximadamente en 30% a 50%; se debe evaluar con frecuencia, cada 2 a 4 semanas desde el inicio de

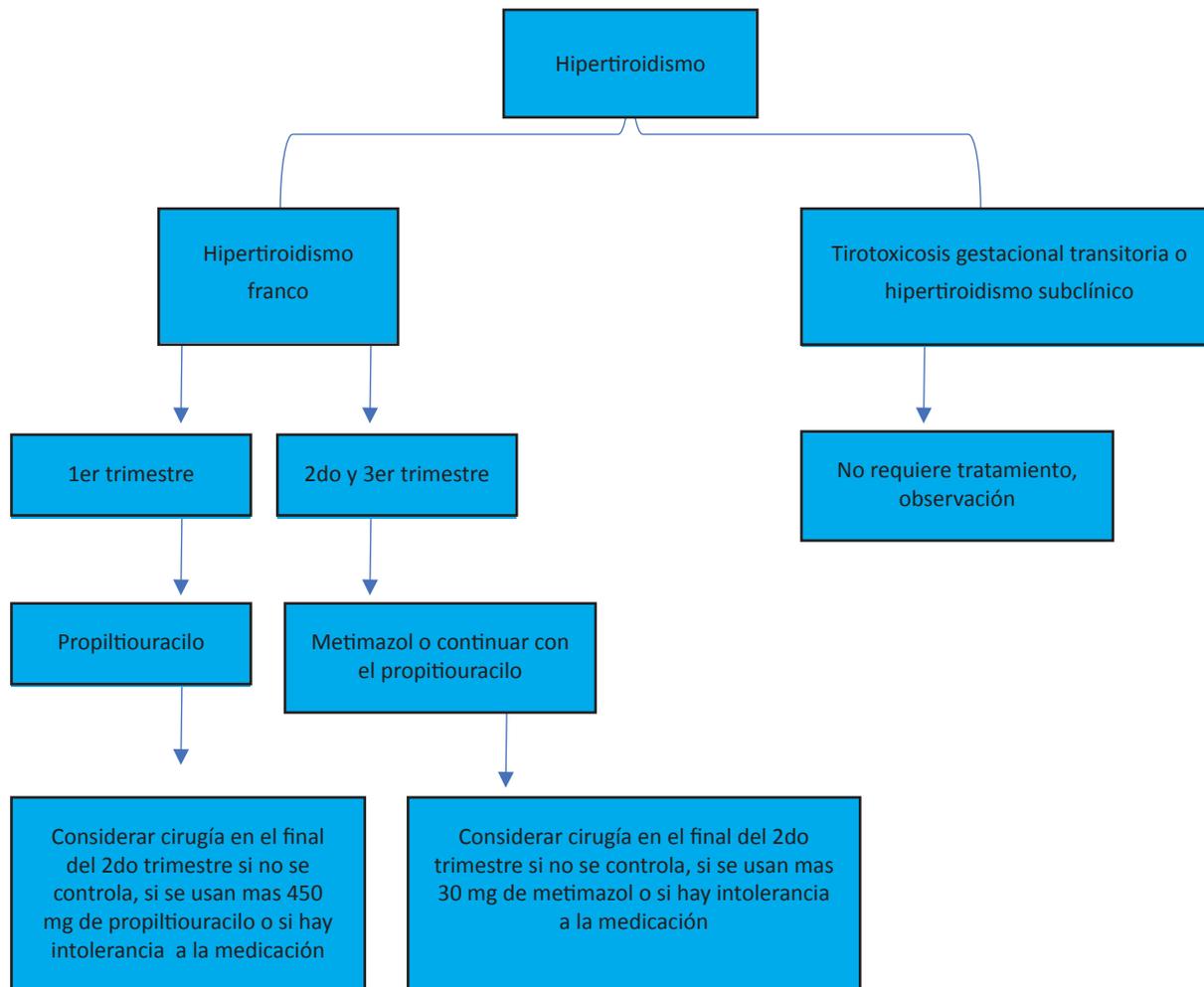
la terapia y cada 4 a 6 semanas al alcanzar las metas. El exceso de tratamiento puede inducir hipotiroidismo y bocio fetal. Los betabloqueadores pueden ser utilizados para controlar los síntomas; la dosis debe ser reducida según la respuesta, ya que su uso a largo plazo se ha relacionado con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), bradicardia fetal e hipoglucemia neonatal (21).

La tiroidectomía debe ser considerada en caso de reacciones adversas severas a los medicamentos antitiroideos; en la paciente

en quien no se logra el eutiroidismo a pesar de las dosis elevadas; o en caso de no adherencia con hipertiroidismo no controlado. Si está indicada, se considera que el momento óptimo de realizar la cirugía es el segundo trimestre, aunque el riesgo de pérdida fetal persiste. Posterior a la tiroidectomía, se produce una disminución gradual de los anticuerpos y es necesario continuar la terapia antitiroidea; su suspensión puede resultar en hipertiroidismo fetal, lo que hace necesario un control fetal a pesar de la adecuada respuesta materna (2, 4, 21).

Tabla 6. Tratamiento del hipertiroidismo en el embarazo

Tratamiento	Meta de tratamiento	Monitoreo	Seguimiento antes del parto
<p>Metimazol (agente recomendado después del 1er trimestre), 10 a 40 mg al día en una o dos dosis</p> <p>Propiltiouracilo (agente de primera línea en el 1er trimestre del embarazo), 100 a 450 mg al día en dos o tres dosis</p>	<p>Nivel de T4 libre en el rango normal o en el tercio superior por encima del rango normal</p>	<p>Medir TSH y T4 libre cada dos semanas o hasta que los valores se normalicen y entonces se realizarán cada 4 a 6 semanas</p>	<p>Se deben medir las hormonas semanalmente desde la semana 32 a 34. En las embarazadas mal controladas, se puede considerar una medición semanal antes de las 32 semanas en caso de sospecha de complicaciones o que presenten un empeoramiento de su condición</p>



Flujograma del tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo modificado de Tingi E, Syed AA, Kyriacou A, Mastorakos G, Kyriacou A. Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. J Clin Transl Endocrinol 2016; 6: 37-49.

Conclusiones

Las enfermedades tiroideas, propiamente el hipertiroidismo, tienen un efecto importante en el pronóstico y desenlace de un embarazo, así como en el desarrollo posterior del recién nacido y a lo largo de sus etapas de crecimiento. Debido a esto, la utilización de guías de diagnóstico y manejo adecuadas deben ser el pilar más importante para un desenlace exitoso de un embarazo (4).

El diagnóstico bioquímico para la función tiroidea requiere el uso de métodos y rangos de referencia específicos a la semana de embarazo y al grupo poblacional, La medición de TRAb puede ayudar a distinguir los principales subtipos de tirotoxicosis en mujeres embarazadas y evaluar el riesgo de enfermedad fetal y neonatal al final del embarazo. Se

necesitan más estudios sobre el diagnóstico de tirotoxicosis en el embarazo, sobre la interacción entre el embarazo y los medicamentos antitiroideos, el curso natural de la enfermedad de Graves y riesgo de hipertiroidismo fetal y neonatal. Si el tratamiento se considera necesario al principio del embarazo, se debe utilizar PTU, pero no hay suficiente información sobre el uso de MMI en el primer trimestre. El manejo del hipertiroidismo en la mujer embarazada requiere una vigilancia estrecha y una comunicación efectiva entre el médico y la paciente sin dejar de lado el manejo multidisciplinario para poder lograr una baja tasa de complicaciones antes, durante y después del embarazo. (21, 22).

Referencias bibliográficas

1. Carney LA, Quinlan JD, West JM. *Thyroid disease in pregnancy. Am Fam Phys* 2014;89:273-278.
2. Tingi E, Syed AA, Kyriacou A, Mastorakos G, Kyriacou A. *Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. J Clin Transl Endocrinol* 2016;6:37-49.
3. Jiménez J. *Hipotiroidismo y embarazo. Hormonas* 2020;2:6-23
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, et al. *Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid* 2017;3:315-389.
5. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. *The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:923-931.
6. Galofre JC, Davies TF. *Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. J Women's Health* 2009;18:1847-1856.
7. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. *Hyperthyroidism. Lancet* 2016;388:906-918.
8. Cooper DS, Laurberg P. *Hyperthyroidism in pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:238-249.
9. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham, FG. *Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. Obstet Gynecol* 2012; 119:983-988.
10. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, Fan C, Wang H, Zhang H, Han C, Wang X, Liu X, Fan Y, Bao S, Teng W. *Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Thyroid* 2014; 24:1642-1649.
11. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, et al. *Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. Obstet Gynecol* 2007;109:1129-1135.
12. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, et al. *Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. Obstet Gynecol* 2007; 109:1129-1135.
13. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A. *Thyroid dysfunction and antibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1084-1094.
14. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB. *Maternal Thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in Chin. J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3234-3241
15. Chan S, Boalaert. *Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. J Clin Endocrinol Metab* 2015;82:313-326.
16. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med* 1999;341:549-555.
17. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M. *Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:35-43.
18. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH. *Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 2009;200: 260e1-260e6.
19. Lazarus JH. *Thyroid function in pregnancy. Br Med Bull* 2011; 97:137-148.
20. Novodvorsky P, Allahabadia A, *Thyrotoxicosis Medicine* 2021,49:515-521
21. Lee SY, Pearce EN. *Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. J Clinical Endocrinol Metab* 2021;106:883-892
22. Andersen SL, Knøsgaard L *Management of thyrotoxicosis during pregnancy, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34: 101414.

Trastornos del Equilibrio Ácido-base

Fisiopatología y diagnóstico según el modelo fisiológico clásico

Dr. Jimmy Barranco Ventura MMD

Médico-nutriólogo clínico, M.C.Bioquímica y Educación Superior

Coordinador de la Especialidad y Maestría en Nutriología Clínica, Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC).

Médico Nutriólogo Adjunto, Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT). Docente de la Residencia Nacional de Endocrinología y Nutrición (RENAEN)

jimmy.barranco@intec.edu.do

Dr. Jhan Carlos González Cuello

Médico internista-neumólogo, docente Residencias Medicina Interna, Neumología y Cuidados Críticos CEDIMAT. Coordinador internado rotatorio medicina interna, CEDIMAT- Universidad Iberoamericana (UNIBE).

Introducción

La vida celular es el resultado del intercambio de materia y energía que realiza la célula con su ambiente, a través de una cadena de reacciones enzimáticas interrelacionadas que constituyen el metabolismo con sus dos fases: anabolismo y catabolismo. El organismo consta de una serie de mecanismos reguladores que permiten mantener constante la composición del medio interno (homeostasis), incluyendo el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base. Los sistemas amortiguadores o *buffers* sirven para neutralizar el exceso de cargas ácidas y básicas que resultan del metabolismo celular. El pulmón elimina bióxido de carbono derivado, principalmente del metabolismo intermediario; mientras que el riñón excreta hidrogeniones (H⁺), amoníaco, urea, creatinina bióxido de carbono y otros metabolitos tóxicos de desecho. En este artículo discutiremos los mecanismos reguladores del pH de los líquidos corporales y las bases fisiopatológicas de los principales trastornos del equilibrio ácido-base, con el fin de facilitar el diagnóstico clínico y la aplicación de un abordaje

terapéutico certero, en vista de que estas alteraciones pueden comprometer la vida de los pacientes afectados.

A- Regulación del equilibrio ácido-base.

Los procesos metabólicos generan sustancias ácidas y básicas, cuyo excedente debe ser neutralizado o eliminado hacia el exterior con el propósito de mantener el pH (potencial de hidrogeniones libres [H⁺]) dentro del rango fisiológico, que en el espacio intracelular es de 7.0-7.3, y a nivel del plasma arterial oscila entre 7.35-7.45 (1,2). Por lo tanto, toda desviación fuera de estos rangos resulta en una serie de manifestaciones clínicas que pueden derivar en una emergencia médica; y los valores de pH por debajo de 6.8 y por encima de 7.8 a nivel arterial pueden ser letales (1). Esto se debe a que los cambios de pH pueden modificar las interacciones iónicas que determinan la configuración nativa de las proteínas, alterando así, la función catalítica de las enzimas y el metabolismo celular, igual que las

(Cl-) se desplaza hacia el eritrocito, a través del antiportador membranal $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$

El 10% del CO_2 se une de manera no enzimática a las proteínas, principalmente a la hemoglobina formando carbamino-hemoglobina; y una pequeña cantidad circula en el plasma físicamente disuelto (2,9 mL de CO_2 /100 mL de sangre).

Finalmente, la sangre venosa intercambia el CO_2 con el O_2 del aire inspirado. El CO_2 es eliminado hacia el exterior con eficiencia debido a que este gas es 20 veces más difusible

que el oxígeno, y apenas requiere de una pequeña presión parcial diferencial de +20 mm Hg entre la sangre venosa y aire alveolar; mientras que en el oxígeno requiere +60 mm Hg a favor del aire alveolar (**Tabla No.1**). El intercambio gaseoso a nivel alvéolo-capilar es favorecido, también, por el hecho de que la circulación pulmonar dispone de una extensa red de capilares (300 millones) rodeando cada uno de los alvéolos; el lecho capilar tiene una superficie total de unos 70 m², y el grosor de la membrana alvéolo-capilar es de 0.1-0.5 micra.

Tabla No.1: Presión parcial del oxígeno y el bióxido de carbono.

Compartimentos	Presión parcial (mm Hg)	
	CO_2	O_2
Aire alveolar	40	100
Sangre venosa	46	40
Extremo del capilar pulmonar	40	100
Sangre arterial sistémica	40	95

3- Sistema renal. Este sistema es más lento que los otros dos (amortiguadores y sistema respiratorio), pero es muy eficaz para manejar cualquier trastorno remanente del pH en condiciones normales, y es responsable de controlar los niveles plasmáticos de HCO_3^- . Los riñones son los encargados de rectificar los cambios producidos por un exceso de ácido o base en el organismo. Así, aumentan o disminuyen la secreción de H^+ y la reabsorción del HCO_3^- filtrado: 80% a nivel del túbulo contorneado proximal, 16% en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en el túbulo contorneado distal, y el 4% restante se reabsorbe en el túbulo colector (5). El sistema renal tiene dos mecanismos básicos para regular el equilibrio ácido-base: producción y reabsorción de HCO_3^- , junto con la eliminación de hidrogeniones (orina ácida) y amonio (NH_4^+).

- a) *Producción de orina ácida y reabsorción de HCO_3^- (fig. 1).*
- [1] A nivel del túbulo proximal el CO_2 derivado del metabolismo celular reacciona con agua por acción de la anhidrasa carbónica para formar ácido carbónico (H_2CO_3).
 - [2] El ácido carbónico (H_2CO_3) se ioniza en HCO_3^- y H^+ .
 - [3] El ion HCO_3^- difunde hacia el plasma para mantener la reserva alcalina; y para preservar la electroneutralidad de los líquidos corporales es intercambiado por el ion cloruro (Cl^-) procedente del plasma.
 - [4]-El hidrogenión (H^+) se desplaza hacia el filtrado glomerular donde es intercambiado por Na^+ , formando así fosfato monobásico de sodio (NaH_2P_04).
 - [5]-Finalmente, el sodio rescatado del filtrado glomerular se desplaza hacia el plasma. El H^+ también puede ser intercam-

biado por el K⁺ que se mueve desde el túbulo hacia el filtrado glomerular formando parte de la orina.

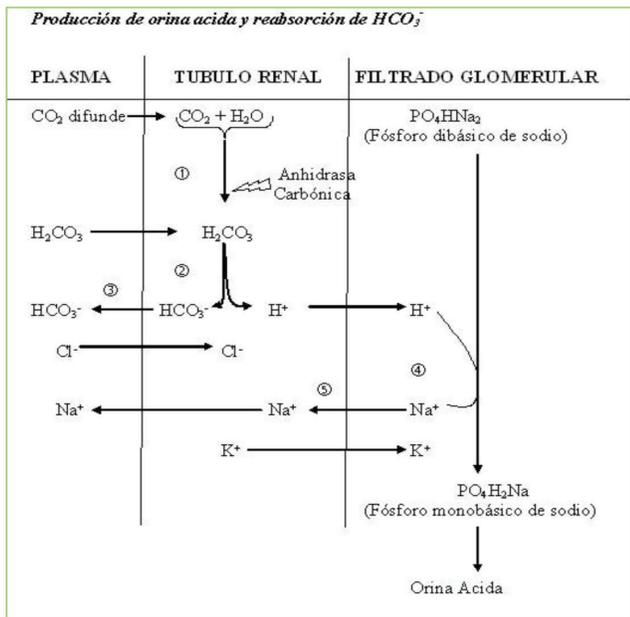


Fig. No.1: Producción renal de orina ácida y reabsorción de bicarbonato.

b) *Formación de amoníaco y eliminación de amonio (NH₄⁺).*
Este es el mecanismo que actúa más tardíamente en la regulación del equilibrio ácido-base (**fig. 2**).

- [1]- Se forma ácido carbónico a nivel del túbulo renal
- [2]- El ácido carbónico se ioniza.
- [3]- El HCO₃⁻ se desplaza hacia el plasma, intercambiado por cloruro (Cl⁻).
- [4]- A nivel tubular se libera amoníaco (NH₃) procedente del glutámico y/o de la glutamina (dos aminoácidos que participan en la regulación del equilibrio ácido-base).
- [5]- Ahora el H⁺ se une al NH₃ y se desplaza hacia el filtrado glomerular en forma de amonio (NH₄⁺).
- [6]- En el filtrado glomerular el NH₄⁺ es intercambiado por el Na⁺ del NaCl, formando cloruro de amonio (NH₄Cl).
- [7] y [8]- El Na⁺ pasa hacia el túbulo renal y se desplaza hacia el plasma.
- [9]- El Na⁺ del túbulo también puede ser intercambiado por el K⁺ que se mueve hacia el filtrado glomerular.
- [10]- Al final el NH₄Cl del filtrado glomerular se excreta por la orina.

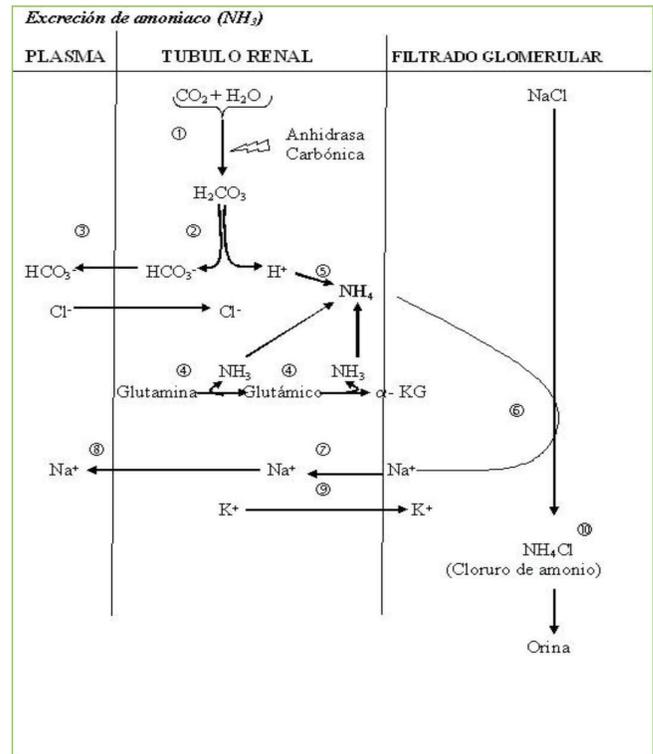


Fig. No.2: Excreción renal de amoníaco.

B- Alteraciones primarias del equilibrio ácido-base (6-8).

Existen cuatro trastornos primarios del equilibrio-base (**Fig. No.3**)

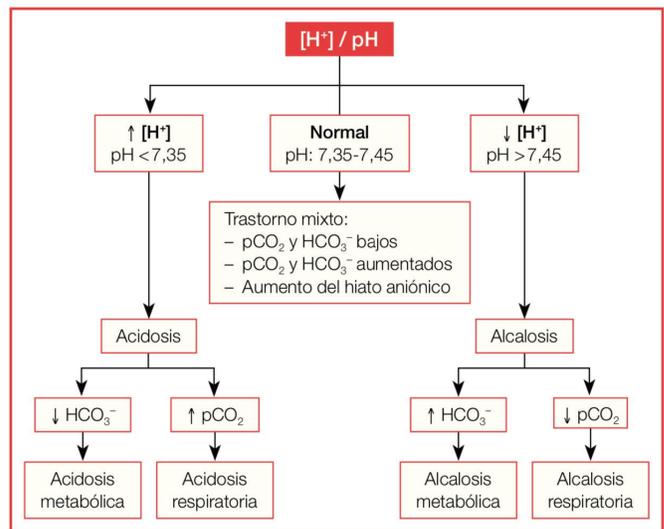


Fig. No. 3-Trastornos del equilibrio ácido-base

1- Acidosis metabólica primaria. Alteración del equilibrio ácido-base caracterizada por una disminución del pH arterial (pH < 7.35) debido a una disminución en la concentración plasmática del bicarbonato [HCO₃⁻]. Este trastorno puede ser el resultado

de una adición excesiva de algún ácido al plasma, una falla en la excreción de los ácidos o una pérdida corporal de bicarbonato; y según la etiología puede ser de anion gap ([Na⁺] - [HCO₃⁻ + Cl⁻]) normal o aumentado (**Tabla No. 2**).

Tabla No. 2- Causas de acidosis metabólica, según anion gap

Mecanismo		Condición clínica	Ácido acumulado	Anion gap
A- Adición excesiva de ácido al plasma	1- Alteración del metabolismo intermediario	a) Cetoacidosis diabética	Hidroxiacético Acetoacético	Aumentado
		b) Acidosis láctica	Láctico	Aumentado
	2- Adición de sustancia exógena	a) Intoxicación por metanol	Fórmico	Aumentado
		b) Intoxicación por etanol	Glicólico, oxálico	Aumentado
		c) Intoxicación por salicilatos	Orgánicos varios	Aumentado
	B- Falla en la excreción de ácidos	1- Producción renal inadecuada de NH ₄ ⁺	a) Fallo renal crónico	Sulfúrico Fosfórico
2- Incapacidad para mantener el gradiente de [H ⁺] entre la orina y el sangre		b) Acidosis tubular renal distal	Clorhídrico	Normal
3- Oliguria		c) Fallo renal agudo	Sulfúrico Fosfórico	Aumentado
C- Pérdida de bicarbonato	1- Por la orina	a) Acidosis tubular renal proximal	Clorhídrico	Normal
		b) Inhibidores de anhidrasa carbónica	Clorhídrico	Normal
	2- Por el tracto gastrointestinal	a) Diarrea, fistula entero-cutánea	Clorhídrico	Normal
		b) Úterosigmoidoscopia	Clorhídrico	Normal
Fuente: Modificado de Saíenz Menéndez B (ref.7)				

2- Alcalosis metabólica primaria. Alteración del equilibrio ácido-base caracterizada por un aumento del pH arterial (pH >7.45) debido a un aumento en la concentración plasmática del bicarbonato (HCO₃⁻). La alcalosis metabólica puede ser

causada por pérdida de hidrogeniones, retención de bicarbonato, y condiciones que cursan con la contracción o expansión del volumen plasmático (**Tabla No. 3**).

Tabla No. 3 Causas de Alcalosis Metabólica

1- Pérdida de hidrogeniones (H ⁺)	a) Gastrointestinales: vómitos, aspiración gástrica, tratamiento con antiácidos, diarrea con pérdida de cloro.
	b) Renales: diuréticos de asa o tiazídicos, exceso de mineralocorticoides.
	c) Desplazamiento de hidrogeniones hacia la célula: hiperkalemia
2- Retención de bicarbonato	a) Transfusiones masivas (citrato, bicarbonato)
	b) Administración de bicarbonato
	c) Síndrome de leche y alcalino (Burnett).
3- Contracción del volumen extracelular	a) Administración de diuréticos tiazídicos
	b) Pérdidas gástricas en pacientes con aclohidria / ileostomía de alto gasto
	c) Pérdidas por sudor en fibrosis quística del páncreas / adenoma vellosa.
4- Expansión del volumen extracelular	<ul style="list-style-type: none"> a) Hiperaldosteronismo primario (Cushing) b) Administración de mineralocorticoides c) Tumores secretores de renina

3- Acidosis respiratoria primaria. Alteración del equilibrio ácido-base caracterizada por una disminución del pH arterial (pH < 7.35) debido a un aumento de la PaCO₂ (> 45 mm Hg). La acidosis respiratoria puede estar asociada con ciertas condiciones

que limitan la eliminación del bióxido de carbono a través del pulmón, tales como alteraciones de la ventilación pulmonar, afecciones de la pared torácica y los músculos respiratorios y enfermedades de los centros respiratorios (**Tabla No. 4**)

4- Alcalosis respiratoria primaria. Alteración del equilibrio ácido-base caracterizada por un aumento del pH arterial (pH > 7.45) debido a una disminución en la PaCO₂ (< 35 mm Hg). Este trastorno se asocia con un estado de hiperventilación que aumenta la eliminación pulmonar del bióxido de carbono y dis-

minuye la PaCO₂ del plasma arterial. Puede ser provocado por la estimulación directa del centro respiratorio, enfermedades pulmonares, estados de hipoxia y el uso de ciertos fármacos estimulantes del centro respiratorio (**Tabla No. 4**).

Tabla No. 4 Causas de los trastornos ácido-base de origen respiratorio

Acidosis Respiratoria		Alcalosis Respiratoria	
1- Alteraciones de la ventilación pulmonar	a) Obstrucción de vías aéreas b) Apnea obstructiva del sueño c) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	1- Estimulación directa del centro respiratorio	a) Ansiedad: hiperventilación psicógena o voluntaria b) Sepsis por gram (-) c) Cirrosis d) Embarazo e) Hemorragia subaracnoidea
2- Alteraciones de la pared torácica y de los músculos respiratorios	a) Polineuropatías b) Miopatía, miastenia gravis. c) Trastornos electrolíticos (hipofosfatemia, hipo-/hiperkalemia graves) d) Cifoescoliosis	2- Enfermedades pulmonares	a) Neumonía por embolia pulmonar b) Asma bronquial c) Edema agudo del pulmón d) Enfermedad intersticial pulmonar
3- Enfermedades de los centros respiratorios	a) Depresión metabólica de los centros respiratorios (alcalosis metabólica, hipotiroidismo, fármacos) b) Enfermedad estructural de los centros respiratorios (poliomielitis bulbar, apnea del sueño central, encefalitis)	3- Hipoxia	a) Enfermedad pulmonar b) Insuficiencia cardíaca congestiva c) Anemia / hipotensión grave d) Respirar en grandes altitudes
		4- Fármacos	a) Salicilatos b) Catecolaminas c) Metilxantinas d) Progesterona e) Nicotina

C- Abordaje diagnóstico (9-13)

A la hora de abordar un trastorno del equilibrio ácido-base es importante conocer el cuadro clínico del paciente ya que esto nos puede orientar hacia el origen de la alteración primaria. Los tres puntos clave son: identificar la naturaleza del trastorno (acidosis o alcalosis), determinar si la compensación es ade-

cuada e identificar la causa. Esto nos ayudará a implementar un tratamiento adecuado basado en la clínica y los resultados de laboratorio, conociendo las bases fisiopatológicas del desequilibrio ácido-base y de la condición desencadenante. Para interpretación adecuadamente cualquier desbalance ácido-base necesitamos conocer 5 elementos básicos: pH, PaCO₂, HCO₃⁻, anion gap (AG) y nivel de compensación.

1-pH. Mide la concentración de hidrogeniones libres [H⁺] y se expresa como el potencial de los hidrogeniones libres (pH), que según la ecuación de Henderson-Hasselbalch depende de [HCO₃⁻] plasmático o componente metabólico, regulado principalmente por el riñón, y la presión parcial del bióxido de carbono arterial (PaCO₂), que equivale al H₂CO₃ y representa el componente respiratorio regulado por el pulmón: **pH = 6.1 + log ([HCO₃⁻]/0.03 x pCO₂ mm Hg)**, donde 0.03 corresponde al coeficiente de solubilidad del CO₂. Los valores de referencia del pH arterial son 7.35-7.45, que equivale a una [H⁺] de 40 +/- 5 nM, y nos habla del grado de severidad del trastorno ácido-base.

2- Presión parcial del bióxido de carbono arterial (PaCO₂). Sus valores de referencia son 35-45 mm Hg, y se consideran como cifras críticas: < 20 mm Hg y > 70 mm Hg. La PaCO₂ representa el componente respiratorio del equilibrio ácido-base, ya que sus niveles son regulados por el pulmón, aumentando o disminuyendo la frecuencia respiratoria y su profundidad. El CO₂ reacciona con el H₂O por acción de la enzima anhidrasa carbónica formando ácido carbónico (H₂CO₃), un ácido débil que se ioniza muy poco (2-3%).

3- Concentración plasmática de bicarbonato [HCO₃⁻]. Sus valores de referencia son 21-29 mEq/L o mmol/L. Representa el componente metabólico del equilibrio ácido-base (principal elemento de la reserva alcalina), y sus niveles son controlados por el riñón, regulando su reabsorción tubular. El HCO₃⁻ representa el estado de los sistemas amortiguadores o buffers, en vista de que es un componente del principal amortiguador o tampón plasmático (HCO₃⁻/H₂CO₃). Se consideran valores críticos < 10 mEq/L y > 40 mEq/L.

4- Anion gap o brecha aniónica (AG). Es la diferencia entre las principales cargas positivas y negativas del plasma. Valores normales: 12 +/- 2 mEq/L. El anion gap es útil para establecer el mecanismo patogénico responsable de las acidosis metabólicas y nos ayuda a clasificarlas. Según el principio de electroneutralidad de los líquidos corporales la suma de la carga positiva de los cationes Na⁺ y K⁺ y la negativa de los aniones Cl⁻ y HCO₃⁻ y de aquellos no medibles de forma rutinaria, debe ser equivalente. A estos últimos aniones, los no medi-

bles rutinariamente, se les conoce como anión gap, brecha o hiato aniónico.

$$\text{Anion gap (AG)} = [\text{Na}^+(\text{mEq/L})] - [\text{Cl}^-(\text{mEq/L}) + \text{HCO}_3^-(\text{mEq/L})]$$

Normalmente, aproximadamente el 75% del AG plasmático está determinado por la concentración de albúmina plasmática (9). Por lo tanto, el AG *debe ajustarse restando o agregando 2.5 mEq/L del valor calculado para cada 1 g/dL de albúmina plasmática por debajo o por encima del valor normal promedio de 4,5 g/dL*, respectivamente.

Por otro lado, los cambios en el pH sanguíneo provocan pequeños cambios direccionales en la carga aniónica de la albúmina plasmática y, por tanto, del AG, pero estos cambios se ignoran en la práctica clínica (12). La carga aniónica de la albúmina plasmática disminuye solo 1,5 mEq/L cuando el pH sanguíneo cambia de 7.40 a 7 (13).

Otros componentes del AG son los sulfatos y fosfatos derivados del metabolismo celular, el lactato formado durante la glucólisis anaeróbica, y los cetoácidos que provienen de la oxidación incompleta de la glucosa (piruvato) y los ácidos grasos (acetoacetato).

- a) **Anion gap disminuido.** Esto nos sugiere la presencia de otros trastornos del equilibrio ácido-base añadidos. La disminución del anion gap ocurre cuando hay una disminución en la concentración plasmática de sodio [Na⁺], pero la [HCO₃⁻], sin una reducción concomitante del [HCO₃⁻] y [Cl⁻] plasmáticos. También se debe al aumento plasmático de otro catión diferente al sodio; mientras que la osmolaridad del plasma permanece normal. *Causas:* hipermagnesemia, hipercalcemia, mieloma múltiple, aumento de la viscosidad plasmática, etc.
- b) **Anion gap normal.** El descenso del bicarbonato plasmático es reemplazado por un aumento del nivel de cloro plasmático (Cl⁻) para mantener la electroneutralidad. Así, en la acidosis metabólica hiperclorémica o con anión gap normal el mecanismo primario es el descenso en la concentración plasmática de [HCO₃⁻] que se acompaña de una elevación proporcional del [Cl⁻] *Causas:* diarrea,

fístula entero-cutánea, inhibidores de la anhidrasa carbónica, acidosis tubular, etc.

- c) **Anion gap aumentado.** Una acidosis metabólica con anion gap aumentado nos hace sospechar la presencia de otras sustancias que habitualmente no existen en el plasma (ej, lactato, etanol, manitol, acetoacetato, etc), sobre todo si la *brecha osmolar* está elevada, también (> 10 mOsm/L). La *brecha osmolar* se define como la diferencia entre la osmolaridad medida en el laboratorio y la osmolaridad calculada:

Brecha Osmolar (mOsm/L) = Osmolaridad medida - Osmolaridad calculada.

Osmolaridad calculada (mOsm/L) = $2 [Na^+ (mEq/L) + K^+ (mEq/L)] + [Glucemia (mg/dL) / 18] + [BUN (mg/dL) / 2.8]$

5- Nivel de compensación esperada (6, 14).

Existen múltiples compensaciones en los trastornos ácido-base (metabólicos y respiratorios), y entre éstos y la [K]. Es muy importante evaluar si las respuestas secundarias son propor-

cionales, ya que una compensación inadecuada implica un factor de gravedad adicional al trastorno (**Tablas No.5 y 6**). Las principales respuestas secundarias son las siguientes:

5.1- Compensación respiratoria

a) Acidosis metabólica: por cada mmol/L que descienda [HCO₃⁻], la PaCO₂ debe disminuir 1 mmHg. En otros términos, la PaCO₂ compensadora esperada se puede calcular más fácilmente utilizando la fórmula de Winter: PaCO₂ (mm Hg) = $0.7(HCO_3 - 24) + 40 +/- 2$

b) Alcalosis metabólica: por cada mmol/L que aumente [HCO₃⁻] la PaCO₂ debe subir 0,7 mmHg. En términos prácticos, podemos calcular la PaCO₂ esperada con la siguiente fórmula matemática: $PaCO_2 = 0.7(HCO_3 - 24) + 40 +/- 2$

Las respuestas secundarias no alcanzan a normalizar el equilibrio ácido-base. Así, si en una acidosis metabólica la PaCO₂ desciende más de lo esperado y se normaliza el pH, se trata de un *trastorno mixto* del equilibrio ácido-base: acidosis metabólica con alcalosis respiratoria. Los trastornos mixtos son muy frecuentes en la práctica clínica y se ponen de manifiesto mediante la adecuación o no de las respuestas secundarias (6)

Tabla No. 5 Compensación esperada de los trastornos del equilibrio ácido-base

Trastorno primario	Compensación esperada
Acidosis metabólica	La estabilización ocurre dentro de 12-24h: Se espera que PaCO ₂ = 1.5 [HCO ₃ medido] + 8 ± 2 mm Hg
Alcalosis metabólica	<u>Más variable:</u> 1) Se espera un aumento de 0.5 mm Hg en la PaCO ₂ por cada 1 mmol/L de aumento en el HCO ₃ ⁻ 2) La PaCO ₂ esperada = 0.7 [HCO ₃ medido -24] + 40 ± 2 mm Hg
Acidosis respiratoria	1) <u>Aguda:</u> se espera un aumento de 1 mmol/L en el HCO ₃ ⁻ por cada 10 mm Hg de aumento en la PaCO ₂ . 2) <u>Crónica</u> (24–36 h): se espera un aumento de 3–5 mmol/L en el HCO ₃ por cada 10 mm Hg de aumento en la PaCO ₂
Alcalosis respiratoria	1) <u>Aguda:</u> se espera una disminución de 1–2 mmol/L en el HCO ₃ por cada 10 mm Hg de disminución en la PaCO ₂ 2) <u>Crónica</u> (24–36 h): se espera una disminución de 4–5 mmol/L en el HCO ₃ por cada 10 mm Hg de disminución en la PaCO ₂

5.2- Compensación amortiguadora y metabólica

a) Acidosis respiratoria aguda. Los tampones intracelulares (proteínas y hemoglobina) constituyen la única protección frente a la hipercapnia aguda, ya que el bicarbonato no puede tamponar el ácido carbónico. Esta respuesta se

completa en 10-15 minutos tras el aumento de la PaCO₂. Así, en la hipercapnia aguda el bicarbonato plasmático aumenta en 1 mEq/L por cada 10 mmHg de incremento en la PaCO₂.

Tabla No. 6- Compensación límite de los trastornos ácido-base simples o primarios

Trastorno/Elemento alterado			Sistema compensador	Elemento compensador	Valor límite del elemento compensador
1- Acidosis metabólica (↓HCO ₃ ⁻)			Pulmón	↓PaCO ₂	25 mmHg
2- Alcalosis metabólica (↑HCO ₃ ⁻)				↑PaCO ₂	55-60mmHg
3- Acidosis respiratoria	↑PaCO ₂	a) Aguda	Riñón	↑[HCO ₃ ⁻]	30 mmol/L
		b) Crónica		↑[HCO ₃ ⁻]	45 mmol/L
4- Alcalosis respiratoria	↓PaCO ₂	a) Aguda	Riñón	↓[HCO ₃ ⁻]	18 mmol/L
		b) Crónica		↓[HCO ₃ ⁻]	12 - 15 mmol/L

b) Acidosis respiratoria crónica. En la hipercapnia crónica (acidosis respiratoria crónica o estable) el riñón juega un papel relevante, en vista de que éste tarda 3-4 días en actuar. Su compensación consiste en el incremento en la excreción urinaria de amonio, acidez titulable y pérdida de cloro, con el consiguiente aumento en la reabsorción de bicarbonato, que aumenta en 3-4 mEq/L por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO₂.

c) Alcalosis respiratoria aguda. En la hipocapnia aguda (alcalosis respiratoria aguda) los tampones intracelulares (hemoglobina reducida o desoxihemoglobina, los fosfatos y otras pro- teínas) liberan hidrogeniones [H⁺] que se

unen al HCO₃⁻ para forma H₂CO₃. Esta respuesta en la alcalosis aguda consigue disminuir el HCO₃⁻ en 2 mEq/L por cada 10 mmHg que descienda la PaCO₂.

d) Alcalosis respiratoria crónica. La respuesta del riñón a la hipocapnia crónica tarde 3-4 días en producirse; y consiste en una disminución en la reabsorción proximal de HCO₃⁻ y la excreción urinaria del amonio (NH₄⁺) y la acidez titulable (H⁺), produciendo una orina alcalina. La respuesta renal logra que los niveles plásticos de bicarbonato disminuyan 4 mEq/L por cada 10 mmHg que descienda la PaCO₂.

5.3- Compensación del potasio (K+).

En la compensación de los trastornos ácido-base el catión K⁺ se mueve en dirección opuesta a los hidrogeniones (H⁺).

- Si aumenta [H⁺] en el plasma (acidosis) ocurre una salida de potasio hacia el plasma para ser intercambiado por H⁺ que se habrá de desplazar hacia el espacio intracelular, causando una hiperkalemia compensadora (7).
- Si tenemos un déficit de H⁺ en el plasma (alcalosis), entonces el K⁺ se desplazará desde el plasma hacia en espacio intracelular, siendo intercambiado por H⁺ que saldrá de la célula, resultando en una *hipokalemia compensadora*.
- Por cada 0,1 unidad que aumenta el pH plasmático, la concentración plasmática de potasio ([K⁺]_p) disminuye en 0,6 mmol/L, y viceversa.
- Si una acidosis cursa con niveles normales de potasio, esto indica que existe una hipokalemia subyacente, la cual podría pasar inadvertida.

D- Aplicación clínica (15-20).

A continuación analizaremos cuatro casos clínicos, aplicando los 5 elementos básicos requeridos para la interpretación y el diagnóstico clínico de los trastornos del equilibrio ácido-base, según los resultados de la gasometría y los electrolitos séricos de cada paciente (**Tabla No. 7**)

Caso clínico No. 1. Una mujer de 27 años con diabetes mellitus tipo 1 fue llevada al Servicio de Urgencias con obnubilación, hiperpnea grave y presión arterial de 90/45 mm Hg.

Análisis diagnóstico. Según el enfoque fisiológico la [HCO₃⁻] plasmático de 4 mEq/L y el pH sanguíneo de 7,05 significan acidosis metabólica. Para un incremento de [HCO₃⁻] de 20 mEq/L (24-4), el incremento de la PaCO₂ esperado sería 24 mm Hg (1.2 x 20) prediciendo una PaCO₂ de 16 mm Hg (40-24). La PaCO₂ de la paciente (15 mm Hg) representa una respuesta ventilatoria adecuada, indicativo de que existe un solo trastorno ácido-básico. La brecha aniónica (AG) aumenta notablemente (29 mEq/L), que cuando se corrige por la albúmina equivale a un valor promedio de ~23 mEq/L [29- (-2.5 x 2.5)], lo que indica la presencia de un aumento de aniones no medidos en el plasma.

Se trata de una *acidosis metabólica con una brecha aniónica o anion gap aumentado*.

Caso clínico No. 2. Un hombre de 58 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada e insuficiencia cardíaca congestiva es ingresado con un cuadro de anorexia y retraso del crecimiento. Sus medicamentos incluyen broncodilatadores y diuréticos.

Análisis diagnóstico. Según el enfoque fisiológico se identifican elevaciones plasmáticas marcadas de [HCO₃⁻] y PaCO₂ en compañía de un pH sanguíneo casi normal que significa un trastorno ácido-base mixto. La PaCO₂ de 58 mm Hg excede la respuesta ventilatoria anticipada a la alcalosis metabólica; en vista de que para un incremento [HCO₃⁻] de 11 mEq/L (35-24), el aumento esperado de la PaCO₂ es de aproximadamente 8 mm Hg (0.7 x 11) prediciendo una PaCO₂ de 48 mm Hg (40 + 8). El AG es igual a 2 mEq/L, que corregido por la hipoalbuminemia sería -5.5 mEq/L [2-(-3 x 2.5)]. Por tanto, estamos en presencia, tanto una *alcalosis metabólica* como una *acidosis respiratoria*. El aumento plasmático de [HCO₃⁻] representa la suma de los efectos de los diuréticos y la hipercapnia crónica sobre la acidificación renal.

Caso clínico No.3. Masculino de 24 años de edad es traído al Servicio de Urgencias refiriendo disnea y dolor torácico pleurítico, luego de sufrir un trauma en tórax durante un entrenamiento militar.

Análisis diagnóstico. El pH de 7.32 nos habla de acidosis; y en vista de que el paciente tiene un trauma de tórax, ahora pasamos a ver la PaCO₂ (50 mmHg) que se encuentra elevada, confirmando que se trata de una acidosis respiratoria, debido a la retención de CO₂ a causa de la hipoventilación. Al tratarse de una acidosis respiratoria aguda, la compensación esperada es que el HCO₃⁻ aumente 1 mEq/L por cada 10 mm Hg de aumento en la PaCO₂. El paciente tiene un delta de PaCO₂= 10 mmHg (50-40), por lo cual se espera que el HCO₃⁻ tenga un incremento compensatorio de 1 mEq/L; lo cual correspondería a un valor plasmático de 25 mEq/L (24 + 1), que justamente es el [HCO₃⁻] actual del paciente. Por lo tanto, concluimos que el paciente tiene una *acidosis respiratoria primaria*.

Caso clínico No.4. Masculino 30 años de edad llega al Servicio de Urgencias con un cuadro de disnea e hiperventilación con una PaO2 normal y sat.O2 98%, respirando aire ambiental. La radiografía de tórax es normal.

Análisis diagnóstico. El pH elevado y la disminución de la PaCO2 son compatibles con una alcalosis respiratoria. Sin embargo, el aumento leve del pH (+ 0.15 unidad) era esperable en vista de que el paciente está hiperventilando y elimina más CO2. El anion gap está dentro de los valores de referencia (12 +/-

2mEq/L). En vista de que se trata de una alcalosis respiratoria aguda, la compensación metabólica correspondería a una disminución de 2 mEq/L del bicarbonato por cada 10 mmHg que descienda la PaCO2. En vista de que la PaCO2 ha disminuido unos 15 mm Hg (40-25), entonces durante la compensación el [HCO3-] debe descender 3 mEq/L, resultando en 21 mEq/L (24-3), el mismo valor que presenta el paciente. Concluimos, pues, que estamos en presencia de una *alcalosis respiratoria aguda primaria*.

Tabla No.7- Gasometría y electrolitos séricos de los casos clínicos

Prueba	Valor de referencia	Caso No.1	Caso No.2	Caso No.3	Caso No.4
pH	7.35-7.45 (7.4)	7.05	7.41	7.32	7.55
PaCO2	35-45 mm Hg (40)	15	58	50	25
[HCO3-]	21-28 mEq/L (24)	4.0	35	25	21
[Na+]	135-145 mEq/L	129	138	140	140
[K+]	3.5-5.0 mEq/L	5.0	3.2	4.4	4.1
[Cl-]	96-108 mEq/L	96	101	105	106
Albúmina	3.5-5.0 g/dL (4.5)	2.0	1.5	4.5	4.4
Fósforo (Pi)	0.87 – 1.45 mmol/L	1.1	0.5	1.2	1.18
AG	10-14 mEq/L	~23	-5.5	10	13
Trastorno ácido-base		Acidosis metabólica con brecha aniónica (AG) elevada	Trastorno ácido-base mixto 1- Alcalosis metabólica primaria 2- Acidosis respiratoria secundaria	Acidosis respiratoria primaria	Alcalosis respiratoria primaria

Referencias bibliográficas

1. Lee Hamm L, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-base homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:2232-2242
2. Palmer BF: Normal acid-base balance. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson R (ed): Elsevier Inc, Philadelphia, PA; 2018. 142-148
3. Tresguerres M, Buck J, Levin LR. Physiological carbon dioxide, bicarbonate, and pH sensing. *Pflugers Arch* 2010;460:953-64
4. Greenbaum J, Nirmalan M. Acid-base balance: The traditional approach. *Curr Anaesth Crit Care* 2005;16:137-42
5. Aristizábal-Salazara RE, Calvo-Torres LF, Valencia-Arangoc LA, Montoya-Cañón M, Oscar Barbosa-Gantivac O, Hincapié-Baena V. Equilibrio ácido-base: el mejor enfoque clínico. *Rev Colomb Anestesiol* 2015;43:219-224
6. Alcázar-Arroyo R, Albalarte-Ramón M, De Sequera Ortiz P. Trastornos del equilibrio ácido base. <https://www.revistanefrologia.com/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=XX342164212000469>
7. Saíenz Menéndez B, Alteraciones del equilibrio ácido-base. *Rev Cubana Cir* 2006;45(1)
8. Walkey AJ, Farber HW, O'Donnell C, et al. The accuracy of the central venous blood gas for acid-base monitoring. *J Intens Care Med* 2010; 25:104-110.
9. Kraut JA, Madia NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:162-174
10. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders (Part 1). *New Engl J Med* 1998;338:26-34.
11. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders (Part 2). *New Engl J Med* 1998; 338:107-111
12. Androgé HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009;76:1239-1247
13. Fencl V, Rossing TH. Acid-base disorders in critical care medicine. *Ann Rev Med* 1989;40:17-29
14. Seifter JL, Chang, HY. Disorders of Acid-Base Balance: New Perspectives. *Kidney Dis* 2016;2:170-186
15. Battle DC, Hizon M, Cogen E, Gutterman C, Gupta R. The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *New Engl J Med* 1988; 318:594-599
16. Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. *Medicine* 1980; 59:161-187
17. Laffey JG, Kavanaugh BP. Hypocapnia. *New Engl J Med* 2002;347:43-53.
18. Malatesha G, Singh NK, Bharija A, Rehani B, Goel A. Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, pCO₂ and pO₂ in initial emergency department assessment. *Emerg Med J* 2007;24:569- 71
19. Berend K, de Vries APJ, Gans ROB. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *New Engl J Med* 2014;371:1434-45
20. Tinawi M. Respiratory Acid-Base Disorders: Respiratory Acidosis and Respiratory Alkalosis. *Arch Clin Biomed Res* 2021;5:158-168

MIEMBROS DIRECTIVA SODENN 2021/2023



Presidente:
Dra Jenny Disla



Vice-presidente:
Dra. Juana Jiménez



Secretaria: Dra. Rossy Belliard



Tesorera: Dra. Sherezade Hasbún

Vocales:



Vocal: Dr. Einar Rodríguez



Vocal: Dr. Cristian de los Santos



Vocal: Dra. Milagros Adams

Delegados / Subdelegados



Delegada D.N.:
Dra. Alba Hidalgo



Delegada Región Este:
Dra. Luz Castro



Delegada Región Sur:
Dra. Marielys Guzmán



Subdelegado D.N.:
Dra. Patria González



Subdelegado Región Este:
Dra. Clarisa Gruning



Subdelegada Región Sur:
Dra. Justina Campos



**Delegada
Región Norte:**
Dra. Inoelva Espinal

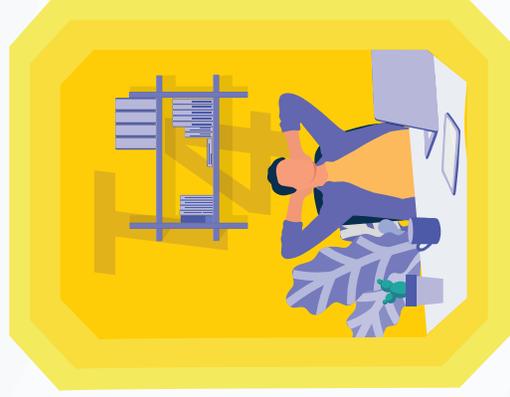


**Subdelegado
Región Norte:**
Dra. Lillian Gil

BAGOTIROX

LEVOTIROXINA SÓDICA

FORMA FARMACÉUTICA DE ALTA
TECNOLOGÍA EN COMPRIMIDOS
TRIRANURADOS.



**ÁNGULOS DE CORTE DISEÑADOS ESPECIALMENTE PARA
BRINDARLE MAYORES BENEFICIOS EN LA DOSIFICACIÓN.**

- **Precisión** a cualquier dosificación indicada.
- **Facilidad** de administración.

- **Adecuado perfil** de apego al tratamiento, menos efectos adversos.

Calendario SODENN | 2022

Actividades de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

Febrero 2022

Jueves 10 febrero

Reunión de pasados presidentes.

Santo Domingo.

Marzo 2022

Sábado 5 marzo

Simposio Diabetes y Riñón. Santo Domingo.

Sábado 12 Marzo

Curso para posgraduados en Tiroides.

Santo Domingo

Mayo 2022

Sábado 14 Mayo

Simposio de Diabetes y Corazón. Bayahibe

Sábado 21 de Mayo

Curso Posgraduados en Tiroides. Santo Domingo

Julio 2022

Sábado 20 Julio

Simposio de Hipófisis. Santiago

Agosto 2022

Domingo 14 Agosto

Carrera contra la Diabetes. Santo Domingo.

Octubre 2022

Sábado 29 Octubre

Jornada Endocrinológica del Norte. Puerto Plata.

Marzo / 18 y 19 / 2022



SIMPOSIO SODENN

“Perspectivas en la Evaluación Integral del Paciente Endocrinológico”

TEMAS

- Diabetes y Corazón
- Falla Cardíaca
- Hipertensión de origen Endocrino
- Falla Renal
- Trasplante Renal
- Enfermedad de Graves
- Inhibidores de Tirocin Cinasa
- Ablación de nódulos tiroideos
- Análogos de GLP 1
- Arte de Insulinización.
- Bombas de insulina
- Adenomas de hipófisis
- Neoplasia Endocrina Múltiple
- Esteatosis hepática no alcohólica.

CONFERENCISTAS

Internacionales:

Dr. Juan José Badimon
Dr. Enrique Morales Villegas
Dra. Paloma Almeda
Dr. Jorge Castillo
Dr. Baldomero González
Dra. Eleonora Horvath
Dra. Nicole Iñiguez-Ariza

Nacionales:

Dr. Yulino Castillo
Dra. Ruth Báez
Dra. Alicia Troncoso
Dra. María Mercedes Bell Vigouri
Dra. Michelle Tolentino
Dr. Juan Peralta
Dra. Rossy Belliard