



ACADEMIA  
NACIONAL DE  
MEDICINA

COMITÉ DE  
EVALUACIÓN  
CLÍNICA  
TERAPÉUTICA

**Coordinador:**  
Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García  
Jorge Alberto Castañón González  
Luciano Domínguez Soto  
Emilio García Procel  
Julio Granados Arriola  
Gerardo Guinto Balanzar  
Gerardo Heinze Martín  
Mariano Hernández Goribar  
Enrique Hong Chong  
Carlos Ibarra Pérez  
Carlos Lavalle Montalvo  
Alberto Lifshitz Guinzberg  
Armando Mansilla Olivares  
Roberto Medina Santillán  
Nahum Méndez Sánchez  
Manuel Morales Polanco  
Jorge Moreno Aranda  
Adalberto Mosqueda Taylor  
Ricardo Plancarte Sánchez  
Ma. Eugenia Ponce de León  
Miguel Ángel Rodríguez Weber  
Juan José Luis Sienna Monge  
Manuel Sigfrido Rangel  
Manuel Torres Zamora  
Juan Urrusti Sanz  
Juan Verdejo Paris

# Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XX, NÚMERO 1 ENERO - FEBRERO 2011

## Contenido

Características y consecuencias de la anemia en ancianos .....	1
Reacciones adversas a medicamentos, alergia e hipersensibilidad .....	3
Trombosis venosa profunda de los miembros inferiores y colocación de filtros en vena cava inferior .....	6

## CARACTERÍSTICAS Y CONSECUENCIAS DE LA ANEMIA EN ANCIANOS.

Anemia es una alteración común en individuos ancianos. Se sabe que aproximadamente 13 % de los individuos de 70 años o más tienen anemia, lo que para algunos investigadores constituye una verdadera crisis en el sistema de salud pública. Desafortunadamente, su presencia en ancianos con frecuencia se considera inocua y como parte del proceso normal de envejecimiento, pero de acuerdo con distintas investigaciones es necesario rechazar tal tipo de conclusión ya que en ningún individuo de este grupo de edad y bajo ninguna circunstancia la presencia de anemia carece de importancia. Clínicamente puede manifestarse por debilidad, cansancio, mareo o irritabilidad, entre otros síntomas y su presencia tener efectos deletéreos y causar graves repercusiones, o por el contrario, obedecer a una condición totalmente curable.

### PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO.

Desde un punto de vista práctico, en la mayoría de sujetos la hemoglobina (Hb) es un instrumento excelente y fácilmente reproducible para estimar la masa de eritrocitos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cifra de Hb con la cual se puede establecer la existencia de anemia en ancianos es igual o menor a 12 g/dL para las mujeres y 13 g/dL en los hombres. De acuerdo con estas cifras la anemia es un trastorno común en personas de 65 años o más y se calcula que en los EE UU de NA afecta a tres millones de personas. Se ha informado que las tasas de anemia son mayores en individuos hospitalizados y entre aquellos de edad muy avanzada (Cuadro 1). Resultados similares han

sido informados en el lejano oriente y en diferentes lugares de Europa y se carece de información en países en desarrollo.

La prevalencia de la anemia en ancianos no se relaciona con la edad, ya que el envejecimiento exitoso no se acompaña de su instalación. Pero además, las cifras de Hb para definir la existencia de anemia varían según las circunstancias. Así, por ejemplo, cuando se la implica como un factor de pronóstico, puede hallarse en niveles incluso más altos que los señalados por la OMS y relacionarse con mayor morbilidad, mortalidad, duración de la hospitalización y deterioro funcional. Cuando se utiliza como factor para buscar su etiología, entonces los clínicos, ante cualquier cifra de Hb que consideren anormal, la utilizan como índice para iniciar el estudio de las causas de su alteración. Si se esgrime para definir la aplicación de un tratamiento, en especial cuando se trata de optar entre transfusiones de sangre o el empleo de eritropoyetina (EPO), su valor puede ser mucho menor que en las circunstancias anteriores.

En contraste con la anemia que se observa en individuos jóvenes, la anemia en ancianos es ligeramente más común en hombres (11 %) que en mujeres (10.2 %); también se sabe que tiene mayor prevalencia en afroamericanos que en caucásicos, lo que ocurre por igual si la anemia es de causa conocida o desconocida, información corroborada por diferentes observaciones en Europa y en Japón. En nuestro país no existen estimaciones acerca de su prevalencia, pero es probable que su distribución se relacione con el nivel de desarrollo económico y social y por lo

tanto al acceso a una buena nutrición y cuidados de salud de la mejor calidad.

### REPERCUSIONES DE LA ANEMIA EN ANCIANOS.

La actividad eritropoyética basal y la masa eritrocitaria en ratones envejecidos son similares a las de los ratones jóvenes, pero el hematócrito (Hto) puede ser ligeramente menor por hemodilución. Lo anterior no se ha estudiado en los humanos. En respuesta a condiciones como hipoxia, sangrado o alteraciones medioambientales, los ratones viejos mostraron una respuesta eritropoyética alterada en comparación con los más jóvenes.

En humanos, diversos estudios han demostrado que en ancianos con anemia disminuyen la capacidad física y la fuerza muscular. Penninx lo demostró en 1,146 sujetos con tres pruebas funcionales diferentes, a saber: el balance mientras permanecían de pie, cinco repeticiones estando sentado y bipedestación en una silla y una caminata muy breve (4 metros), todas las cuales se correlacionaron con el nivel de Hb en hombres y mujeres. Al final del período de observación, sin tratamiento alguno, dos terceras partes de los participantes experimentaron algún grado de deterioro, muy significativo en el 30 %. También son importantes las observaciones de que con anemia, los ancianos tienen 150 % más probabilidades de ser hospitalizados y 200 % de que se les recluya en una casa de cuidados para individuos seniles. Igualmente importante es que la anemia se correlaciona con aumento de la mortalidad cuando los ancianos tienen otras condiciones patológicas, como se observó claramente, por ejemplo, en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva, en los que la mortalidad fue mayor que en la cohorte de pacientes ancianos, no anémicos.

A la inversa, el incremento en los niveles de Hb puede traer consigo mejoría de la función de los órganos motivo de estudio. Ello ha sido demostrado en individuos con insuficiencia renal crónica (IRC) tratados con eritropoyetina (EPO), en los que se encontró mejoría de la función del ventrículo izquierdo. Información como la antes mencionada empieza a llamar la atención hacia interrogantes tales como cuál es el papel de la anemia en la evolución de las condiciones patológicas que con frecuencia tienen los ancianos y si efectivamente participa en el aumento de la morbimortalidad de los ancianos con anemia.

### CAUSAS.

Como ya se mencionó, la anemia en los ancianos es un trastorno más común de lo que habitualmente se reconoce y se debe asumir que con frecuencia es de origen multifactorial. Algunos trabajos acerca del tema han llegado a afirmar que “la etiología de la anemia en ancianos difiere tanto de las causas que la producen en individuos adultos jóvenes, que es posible considerarla casi como una entidad distinta”. Más de dos terceras partes de los casos de anemia en ancianos se puede atribuir a dos grandes grupos de causas, que son las deficiencias nutricionales y la anemia de la enfermedad crónica (Figura.- 1). Las deficiencias nutricionales son responsables de aproximadamente el 34 % de los casos de anemia, mientras que las enfermedades crónicas, con y sin insuficiencia renal, responden del 33 % de los casos de anemia en sujetos de edad avanzada. Es importante enfatizar que en 30 % o más de los ancianos con anemia no se logra identificar la etiología y su fisiopatogenia es meramente especulativa.

### DEFICIENCIAS NUTRICIONALES.

La deficiencia de hierro por sí sola, o combinada con disminución de vitamina B12 o de ácido fólico, responde aproximadamente del 20 % de todos los casos de anemia en pacientes geriátricos. Aunque la deficiencia de hierro tiene la frecuencia mencionada, en muy pocas ocasiones es el resultado de consumo inadecuado, por lo menos en países avanzados. Es muy importante tener presente que en un elevado porcentaje de pacientes ancianos con anemia por deficiencia de hierro, la causa de esta es la pérdida de sangre mínima, a veces inadvertida pero crónica, relacionada con condiciones tales como esofagitis, gastritis, úlceras intestinales y lo más grave, enfermedades malignas del tubo digestivo. O bien es de origen iatrogénico, como resultado del empleo prolongado de aspirina, clopidogrel o inhibidores de la acidez gástrica.

A este respecto conviene mencionar que la cuantificación de los índices del hierro del suero y de la ferritina, permitirán un diagnóstico inequívoco.

Las deficiencias de vitamina B12 y de ácido fólico son menos frecuentes y en numerosos casos clínicos ocurren en combinación con la falta de hierro. Niveles bajos de vitamina B12 se hallan en 10-15 % de los ancianos con anemia, pero solamente 1 al 2 % desarrollan anemia exclusivamente por esta deficiencia; lo mismo sucede con la deficiencia de folatos.

### ANEMIA EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS.

En virtud de que los ancianos a menudo sufren de varias, incluso múltiples enfermedades concomitantes (comorbilidades) de evolución crónica, no sorprende que las enfermedades crónicas sean una causa común de anemia en edad geriátrica y como se ilustra en la figura 1, respondan de más de un 30 % de los casos.

La anemia en la enfermedad crónica se relaciona sobre todo con condiciones inflamatorias y en general se instala teniendo como condición, o condiciones subyacentes, enfermedades infecciosas crónicas, trastornos autoinmunes o malignos. La anemia en las enfermedades crónicas es de tipo hipoproliferativo y se caracteriza por disminución de reticulocitos y del nivel de hierro sérico, de la capacidad total de captación del hierro, de aumento de la saturación de la transferrina y también de la ferritina, con depósitos de hierro normales o inclusive aumentados.

Los fenómenos inflamatorios subyacentes a la evolución de enfermedades infecciosas,

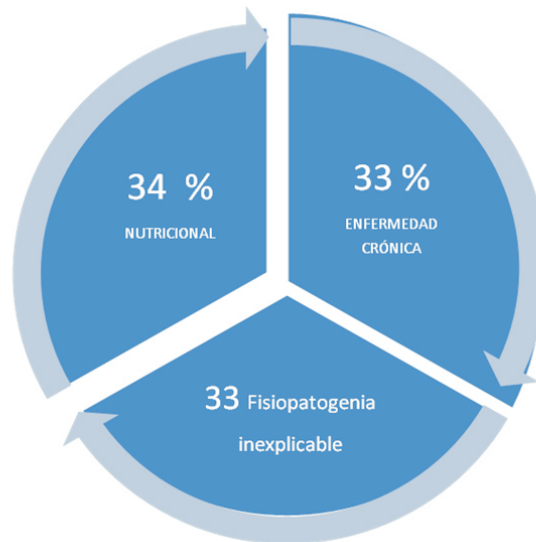


Fig. 1

autoinmunes o tumorales, inhiben la eritropoyesis por mecanismos tales como anomalías en el transporte y movilización del hierro, disminución de la secreción de eritropoyetina o eritropoyesis intramedular inefectiva. En la instalación de tales cambios fisiopatogénicos participan el factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- $\alpha$ ), el interferón-gama (IFN- $\gamma$ ) y la interleucina-6 (IL-6) y hace poco tiempo se reconoció que la hepcidina (regulador más importante del balance del hierro, pues cuando aumenta aparece anemia, en tanto que su disminución conduce a la sobrecarga de hierro) puede ser el mediador principal en la instalación de la anemia en la enfermedad crónica.

La insuficiencia renal crónica (IRC) leve o grave, es muy frecuente en sujetos ancianos, pues la función renal experimenta cierto grado de deterioro con la edad. La IRC por lo general provoca anemia y debe tomarse en cuenta entre sus causas en este grupo poblacional.

CUADRO I

Autor	Edad	Tipo de población	Prevalencia
Guralnik, 2004	> 65 años	Norteamericanos	10.6 %
Ferrucci, 2007	> 65 años	Italianos	11.0 %
Denny, 2007	> 71 años	Norteamericanos	24.0 %
Joosten, 1992	> 65 años	Hospitalizados	Hb (< 11.5 g/dL), 24 %
Artz, 2004	Mayoría, > 65 años	Casa de ancianos	48.0 %

Existe clara relación lineal entre la prevalencia de anemia y la función renal, pues a medida que esta declina, aumenta la incidencia de anemia. En estos casos la causa principal de anemia es la disminución en la producción de eritropoyetina (EPO).

Existe un numeroso grupo de ancianos en los que no es posible establecer la fisiopatología de la anemia, lo que ha permitido a algunos autores afirmar que cierto número de ancianos, los más viejos, tienen anemia en cuya instalación no se reconoce una etiología específica. Es probable que lo anterior pudiera ser representativo de un espectro de etiologías aún no tomadas en cuenta, o de una fisiopatología incompletamente caracterizada. En tales casos se debe pensar que el paciente puede tener IRC, etapas tempranas de la evolución de una enfermedad inflamatoria, mielodisplasia o bien una neoplasia oculta de otra naturaleza, para cuya identificación será necesario someter al paciente a procedimientos que pueden resultarle muy molestos (biopsias, Pet-Scan), etc..

#### RESULTADOS ADVERSOS DE LA ANEMIA EN LOS ANCIANOS.

La anemia tiene diferentes consecuencias en los ancianos. Así se la ha relacionado con aumento de la mortalidad, mayor incidencia de trastornos cardiovasculares de graves repercusiones, trastornos cognoscitivos y conductuales, disminución de la capacidad física y aumento del riesgo de caídas y fracturas. Todas estas anomalías se han informado tanto en individuos con anemia moderada como en aquellos con anemia intensa.

Un estudio demostró que la mortalidad era el doble en pacientes ancianos con anemia en comparación con aquellos que tenían niveles normales de Hb y el riesgo de mortalidad entre tales pacientes aumentaba a medida que la Hb disminuía. No hay que olvidar, por ejemplo, que los ancianos con una cardiopatía que tienen niveles bajos de Hb tienen más síntomas y de mayor intensidad, un estado hemodinámico muy inestable y, como consecuencia, mayor morbimortalidad que los individuos con Hb normal y la misma condición cardiovascular.

#### TRATAMIENTO

Como es de suponer, no existen lineamientos generales para el

tratamiento de la anemia en este grupo de individuos. La selección del mismo puede ser entorpecida aún más por el hecho de que no se identifique la etiología del trastorno, lo que como ya se mencionó, puede ocurrir hasta en un 30 % de los casos. A pesar de lo mencionado se deben realizar todos los esfuerzos por reconocer la fisiopatología y la etiología de la anemia bajo cualquier circunstancia.

Los pacientes en los que se identifica carencia de algún hematínico deben recibir el elemento específicamente faltante. Si, por otro lado, se reconoce una deficiencia en la secreción de EPO, una condición inflamatoria o una enfermedad maligna que dificulta, como ya se mencionó la eritropoyesis, pero además, el tratamiento de la condición subyacente no se puede llevar a cabo de manera satisfactoria, en tales casos la terapia debe tener objetivos concretos. Entre ellos, permitir al paciente una vida tranquila mientras sea posible, utilizar todos los avances terapéuticos y emplear las medidas de sostén más enérgicas: en el caso del tratamiento del cáncer, con quimioterapia y en tales circunstancias aplicar EPO para corregir la anemia. Desde luego esta debe administrarse en dosis que eleven moderadamente la hemoglobina a niveles cercanos a 13 g/dL, ya que cifras mayores pueden aumentar de manera inconveniente la viscosidad sanguínea y dar lugar a trastornos potencialmente graves. Como ya se mencionó, la anemia es un problema bastante frecuente en individuos de edad avanzada, pero no debe aceptarse como una consecuencia del envejecimiento. Puede suceder que no se logren reconocer y evaluar adecuadamente su fisiopatología y etiología, en cuyo caso pueden presentarse consecuencias muy graves.

Los clínicos deben tener presente que la anemia en ancianos se relaciona con una pobre calidad de vida y mayor morbimortalidad, de ahí la urgencia de su reconocimiento y tratamiento oportuno y adecuado. No hay que olvidar que incluso la anemia muy leve es un factor de riesgo que provoca disminución de la capacidad de los ancianos para participar con plenitud en las actividades cotidianas. Sin duda alguna, investigaciones posteriores permitirán definir si el tratamiento adecuado y oportuno de la anemia, puede prevenir la declinación funcional progresiva que eventualmente conduce a la incapacidad.

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, ALERGIA E HIPERSENSIBILIDAD.

#### Introducción.

La alergia a medicamentos es un tipo de reacción adversa que agrupa una gama amplia de reacciones de hipersensibilidad sustentadas en mecanismos de enfermedad tan diversos que se traducen en gran heterogeneidad clínica. Los medicamentos, que debido al uso masivo producen con mayor frecuencia alergia e hipersensibilidad son: antibióticos, anestésicos locales, medios de contraste en estudios radiológicos, antihipertensivos del tipo

de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y recientemente se incluye a los modificadores biológicos para tratamiento de enfermedades autoinmunes y neoplásicas.

#### Epidemiología y Clasificación.

Los estudios clínicos que se realizan con el objeto de probar la eficacia de los medicamentos y al mismo tiempo detectar

reacciones adversas no son suficientes para identificar todos los riesgos de toxicidad e hipersensibilidad. Ello se debe a que la frecuencia de las reacciones es relativamente baja (por ejemplo 1: 100,000); en consecuencia no es posible detectarlas durante los procesos de experimentación clínica, por tal motivo, es hasta que se amplía el uso terapéutico cuando se detectan las reacciones de hipersensibilidad.

La Organización Mundial de la Salud define la reacción adversa a medicamentos (RAM) como cualquier efecto nocivo, no intencional y no deseado, que ocurre al aplicar un medicamento con propósitos de prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades. La prevalencia en países que cuentan con registros minuciosos es de 15% en pacientes hospitalizados y 25% en pacientes ambulatorios, de los cuales la mitad son graves.

Las RAM se clasifican en predecibles (Tipo A) e impredecibles (Tipo B); las tipo A se relacionan con efectos farmacológicos conocidos, son dependientes de la dosis, en tanto que las de tipo B, por el contrario, se presentan solo en individuos susceptibles.

Las de tipo A son las más frecuentes (80%) y se subdividen en: efectos colaterales, sobredosis, efectos secundarios y por interacción de medicamentos; por su parte, las de tipo B se subdividen en intolerancia al medicamento (ocurre incluso con dosis subterapéuticas que afectan la excreción y la biodisponibilidad), reacciones idiosincráticas (efecto anormal e inesperado debido a anomalías metabólicas), alergia al medicamento (mecanismo de daño inmunológico mediado por la inmunoglobulina E) y reacciones pseudoalérgicas (también llamadas reacciones anafilactoides, debidas a la liberación de mediadores bioquímicos contenidos en mastocitos y basófilos).

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en tipo I (mediada por IgE), tipo II (mediada por IgG e IgM), tipo III (mediada por complejos inmunes) y tipo IV (mediada por infiltración celular, sea por monocitos, linfocitos, eosinófilos o neutrófilos). Recientemente se añadió la hipersensibilidad que ocurre mediante la unión no covalente del medicamento a los receptores de linfocitos T, con lo que se desencadena la respuesta inmune sin previa sensibilización, en un concepto análogo al que ocurre con superantígenos contenidos en algunos agentes infecciosos como el estafilococo.

### **Biotransformación hepática (Metabolismo).**

Las reacciones adversas a medicamentos se inician por la acción directa del fármaco o de sus productos metabólicos, por lo que el conocimiento del metabolismo y de las modificaciones en la estructura química de los fármacos permite predecir el mecanismo y los sitios específicos de daño.

Los medicamentos que se absorben por vía enteral llegan al hígado donde experimentan modificaciones enzimáticas y la principal vía de biotransformación es la del sistema enzimático del citocromo P-450; por lo tanto, el hígado es uno de los sitios que con mayor frecuencia experimentan lesiones asociadas a medicamentos. Estas modificaciones aumentan la hidrosolubilidad de los productos que posteriormente son expulsados del hepatocito por medio de transportadores de la membrana celular, para que finalmente se eliminen por vía biliar hacia el tracto gastrointestinal o por vía urinaria.

### **Manifestaciones clínicas.**

Las reacciones alérgicas a medicamentos son multisistémicas y pueden tener varios mecanismos de daño inmunológico; las manifestaciones más comunes son cutáneas, seguidas de trastornos hematológicos, daño hepático, neumonitis,

linfadenopatía y artralgias. La manifestación cutánea más común es el exantema, manifestado como erupción maculopapular, seguido de la urticaria y angioedema mediados por la IgE, por exceso de activación del sistema del complemento o por activación del sistema de bradiquininas. Las manifestaciones más graves son el Síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica. Otro padecimiento grave inducido por anticonvulsivantes es el síndrome DRESS (síndrome sistémico de eritema con eosinofilia debido a medicamentos, por sus siglas en inglés), conviene recordarlo pues aparece semanas después de haber tomado el medicamento e incluso empeorar después de haber suspendido el medicamento que indujo la reacción. Para identificar el agente causal, la historia clínica debe precisar los siguientes diez puntos:

1. Nombre del medicamento.  
Aunque parezca trivial, muchos pacientes confunden los nombres, particularmente si reciben varios medicamentos.
2. Caracterizar el tipo de reacción.  
Distinguir entre hipersensibilidad inmediata (tipo I) y tardía (tipo IV).
3. Órganos y sistemas afectados.  
Describir las lesiones cutáneas con precisión (p.ej. exantemática, ampollosa, exfoliativa), mostrar fotografías ayuda a precisar este aspecto.
4. Precisar si el cuadro alérgico apareció al concluir el tratamiento o desde el inicio.
5. Precisar la indicación terapéutica de la enfermedad de base.  
(p. ej. la prescripción de penicilina en un cuadro de faringitis estreptocócica).
6. Cuáles medicamentos concurren durante la reacción alérgica.  
(p. ej. antibióticos prescritos conjuntamente con antiinflamatorios o relajantes musculares).
7. Registrar el momento en que ocurrió la reacción.  
Muchos medicamentos son tolerados inicialmente pero la reacción adversa puede ocurrir después de un periodo de sensibilización.
8. Existe exposición previa al medicamento o la clase de medicamentos a la cual pertenece.  
(p. ej. penicilina y cefalosporinas).
9. Registrar si los signos y síntomas han ocurrido anteriormente, aún sin tomar el medicamento.  
(p. ej. un paciente con urticaria crónica que la confunde con alergia a medicamentos).
10. Enfermedad subyacente proclive al desarrollo de alergia a medicamentos.  
(p. ej. un paciente infectado por el virus HIV a quien se le prescribe trimetoprim con sulfametoxasol (como terapia preventiva para infecciones por *Pneumocystis carinii* o un paciente con mononucleosis infecciosa que recibe penicilina).

El diagnóstico diferencial debe dirigirse a separar los signos y síntomas propios de la enfermedad de base de aquéllos que resultan de la prescripción del medicamento. Los exámenes de laboratorio complementan una buena historia clínica e incluyen la identificación de eosinofilia en la biometría hemática, química sanguínea con pruebas de función hepática, examen general de orina para detectar proteinuria o hematuria, radiografía de tórax

buscando neumonitis o fibrosis pulmonar y pruebas inmunológicas tales como la determinación de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta (que identifican reacciones parecidas a *lupus* debidas a medicamentos) y determinación de inmunoglobulina E sérica.

El tratamiento consiste en retirar el medicamento identificado como responsable de la reacción alérgica y, según la magnitud de la reacción, prescribir antihistamínicos o corticoesteroides; los casos graves requieren hospitalización. En aquellos donde sea imprescindible prescribir el medicamento, conviene analizar alternativas, replantear la indicación del medicamento y si es estrictamente necesario (por ejemplo el uso de biológicos en enfermedades autoinmunes o neoplásicas, o también el uso de medios de contraste), aplicar en forma preventiva corticoesteroides o antihistamínicos.

### **Daño hepático por reacciones adversas medicamentos. Reacciones idiosincráticas**

Una reacción se considera idiosincrática cuando un individuo desarrolla reactividad anormal a una sustancia química en particular. Este tipo de reacciones ocurre en 1 de cada 1000 a 100,000 pacientes y se caracterizan por un periodo de latencia que varía de 5 a 90 días desde la ingesta del medicamento. Puede llegar a ser fatal si no se retira el fármaco una vez iniciada la reacción idiosincrática. El patrón de daño es característico del fármaco o grupo de fármacos que lo desencadenan. (Cuadro I)

Las mujeres sufren con más frecuencia lesión hepática inducida por fármacos que los hombres, pero no se conoce la causa.

Diversas sustancias que actúan como inductores de enzimas hepáticas pueden alterar los niveles plasmáticos de ciertos medicamentos. Esto puede favorecer la aparición de daño hepático y extrahepático.

Dos substratos pueden competir por un mismo sitio de unión enzimática al ser ingeridos simultáneamente, lo que disminuye la velocidad metabólica e incrementa la concentración de elementos potencialmente nocivos.

La unión covalente de los metabolitos de un fármaco a proteínas intracelulares produce la modificación de su estructura y esto puede conducir a disfunción intracelular; además, la unión de un fármaco a las proteínas de transporte también puede producir daño por acumulación de secreciones, un ejemplo de esto es la colestasis producida por la inactivación de los transportadores de sales biliares en el hepatocito. Un caso particular es el defecto genético de proteínas transportadoras, como la proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos, que al asociarse con el consumo de fármacos estrogénicos produce colestasis.

Las lesiones también puede ser causadas por activación de neutrófilos y liberación de citocinas inflamatorias. El daño a la cadena respiratoria mitocondrial, altera la oxidación de ácidos grasos, el estrés oxidativo que resulta de este daño aumenta el metabolismo anaerobio, la acidosis láctica y la acumulación de triglicéridos; en el hígado esta lesión produce esteatosis.

**CUADRO I. REACCIONES IDIOSINCRÁTICAS A MEDICAMENTOS Y CÉLULAS AFECTADAS**

Tipo de reacción	Efecto en las células	Ejemplos de medicamentos
Hepatocelular	Disfunción celular, disfunción de la membrana, respuesta citotóxica mediada por linfocitos T por efecto directo o productos enzimáticos	Isoniazida, trazodona, diclofenaco, nefazodona, venlafaxina, lovastatina
Colestasis	Daño sobre la membrana canalicular y los transportadores	Clorpromazina, estrógeno, eritromicina y derivados
Inmunoalérgica	Productos enzimáticos sobre la membrana celular inducen respuesta medida por IgE	Halotano, fenitioina, sulfametoxazol
Granulomatosa	Infiltración lobular hepática por macrófagos, linfocitos	Diltiazem, sulfas, quinidina
Tejido adiposo microvesicular	Alteración de la respiración mitocondrial, $\beta$ -oxidación conduce a acidosis láctica y acumulación de triglicéridos	Didanosina, tetraciclina, ácido acetilsalicílico, ácido valpróico
Esteatosis hepática	Multifactorial	Amiodarona, tamoxifen
Autoinmune	Respuesta linfocítica citotóxica directa contra componentes de la membrana del hepatocito	Nitrofurantoína, metildopa, lovastatina, minociclina
Fibrosis	Activación de células estrelladas	Metotrexato, exceso de vitamina A
Colapso vascular	Lesión isquémica o hipóxica	Ácido nicotínico, cocaína, metilendioxi metanfetamina
Oncogénesis	Promueve formación tumoral	Anticonceptivos orales, andrógenos
Mixto	Lesión citoplasmática y canalicular, lesión directa a los ductos biliares	Amoxicilina-clavulanato, carbamazepina, ciclosporina, metimazol, tioglitazona

Las reacciones a medicamentos que con mayor frecuencia se observan en el hígado son las lesiones hepatocíticas, de moderadas a graves, con un patrón que asemeja las lesiones de las hepatitis víricas. Una de las principales características de estas reacciones es el inicio rápido de malestar general e ictericia asociada a la elevación de las aminotransferasas hepáticas.

En las reacciones idiosincráticas a medicamentos se observan diferentes patrones clínicos de enfermedad. La mayor parte se debe a lesión de los hepatocitos a lo largo del lóbulo hepático con

grados variables de apoptosis y necrosis. Los síntomas de hepatitis aparecen en días o semanas tras la exposición inicial y pueden seguir evolucionando a pesar de suspenderse la ingesta del medicamento. (Cuadro II)

Algunos medicamentos tienen un importante componente alérgico. Las sulfas pueden inducir fiebre, exantema y eosinofilia. El uso de fenitioína se asocia con fiebre, linfadenopatía, exantema y lesión hepatocítica grave de

CUADRO II. EFECTOS DE LA ACUMULACIÓN O EL AUMENTO EN LA DOSIS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	Efecto de la dosis
Acetaminofen	Aumento en la dosis: necrosis de los hepatocitos, apoptosis
Amiodarona	Dosis acumulativa: esteatosis hepática
Bromfenac	Dosis acumulativa: necrosis de los hepatocitos
Cocaína, fenilciclidina	Aumento en la dosis: necrosis isquémica
Ciclofosfamida	Aumento en la dosis: necrosis de los hepatocitos (peor con elevación en los niveles de aminotransferasas)
Ciclosporina	Aumento en la dosis: lesión colestásica
Metotrexato	Aumento o acumulación de la dosis: necrosis de los hepatocitos, fibrosis
Niacina	Aumento en la dosis: necrosis isquémica
Anticonceptivos orales	Dosis acumulativa: asociado con adenomas hepáticos

resolución lenta. El tiempo de resolución de las reacciones inmunoalérgicas sugiere que los alérgenos permanecen en la superficie del hepatocito durante semanas o meses.

La identificación oportuna de estas reacciones y la interrupción de la administración del fármaco que las produce permiten limitar el daño cutáneo y hepático.

La lesión del componente secretor de los conductos biliares se manifiesta como colestasis, que puede asociarse con ictericia y prurito graves y con pérdida permanente de los ductos biliares.

Un ejemplo de toxicidad asociada con la dosis es la producida por acetaminofén, que produce lesión predominantemente centrolobulillar; los valores extremadamente altos de aminotransferasas distinguen los efectos tóxicos del acetaminofén de otras lesiones hepáticas causadas por virus u otros medicamentos. El cuadro clínico puede agravarse por el consumo concomitante de fenitoína, isoniazida o alcohol.

**Reacciones menos comunes a medicamentos.**

Las reacciones que se observan con menor frecuencia son aquellas que afectan células hepáticas no parenquimatosas, como las células endoteliales de los sinusoides hepáticos.

El tratamiento consiste en el retiro inmediato de todos y cada uno

de los medicamentos sospechosos. En las reacciones alérgicas graves pueden emplearse corticosteroides. Cuando existe un antídoto específico, como en el caso de N-aetilcisteína para la intoxicación por acetaminofén, deben administrarse a la brevedad posible.

En las enfermedades crónicas el funcionamiento de sistemas enzimáticos encargados del metabolismo puede encontrarse alterado, por lo que en pacientes con cirrosis las tasas de metabolismo de los medicamentos pueden disminuir hasta 50%. De la misma manera, las comorbilidades específicas pueden aumentar el riesgo de lesión hepática; por ejemplo los pacientes con hepatitis C parecen tener mayor riesgo de enfermedad venooclusiva posterior a terapia mieloablativa de preparación para trasplante de médula ósea. La terapia antirretroviral contra VIH puede producir hepatotoxicidad con mayor frecuencia en pacientes coinfectados con hepatitis B o C.

Los medicamentos citotóxicos en pacientes con cirrosis tienen riesgo aumentado de descompensación hepática; por todo lo anterior, se recomienda poner especial atención a pacientes con reacciones alérgicas a medicamentos que además padecen daño hepático.

## Trombosis Venosa Profunda de los Miembros Inferiores y Colocación de Filtros en Vena Cava Inferior.

El tratamiento primario de elección en la trombosis venosa profunda (TVP) de los miembros inferiores es farmacológico, con anticoagulantes (AC) orales, como los cumarínicos, o parenterales como la heparina, a fin de mejorar o resolver el problema y, evitar una de sus consecuencias más temidas, la embolia pulmonar (EP).

No obstante, en ocasiones es necesario impedir mecánicamente el paso de los émbolos provenientes del lado venoso de la circulación, en especial de los miembros inferiores o la pelvis, hacia la circulación pulmonar a fin de evitar las consecuencias fisiológicas agudas y crónicas de la obstrucción anatómica significativa o masiva de las arterias pulmonares, como serían la

hipertensión arterial pulmonar (HAP) aguda o crónica e inclusive la muerte. Esto se logra mediante la colocación percutánea de filtros (F) en la vena cava inferior (VCI), generalmente por debajo de las venas renales. Otros métodos invasivos de interrupción al flujo sanguíneo, como la ligadura, aplicación de clips y otros tipos de filtros en VCI se abandonaron por su elevada morbilidad y mortalidad. Es mucho menos frecuente la necesidad de colocar F en la vena cava superior (VCS).

Estos procedimientos son realizados por especialistas en angiología y cirugía vascular, imagenología intervencionista o cirugía cardiotorácica.

Las indicaciones para implantar F en VCI y evitar el paso de émbolos hacia la circulación arterial pulmonar, capaces de

producir o agravar hipertensión en este circuito, incluyen las siguientes:

#### **A.- Indicaciones absolutas:**

- 1.- Falla de anticoagulación manifestada por la imposibilidad o dificultad de mantener niveles terapéuticos de INR ( International Normalized Ratio ) en enfermos con TVP aguda proximal, es decir, de muslos o pelvis, o bien progresión de ella, o desarrollo de episodios de EP en presencia de valores terapéuticos de anticoagulación.
- 2.- Se recomienda la colocación de F en VCI en enfermos con TVP aguda proximal o EP aguda, si no se pueden usar AC por riesgo de sangrado.
- 3.- Alto riesgo de muerte en caso de nueva EP, aún en presencia de anticoagulación aparentemente efectiva, por compromiso funcional cardiopulmonar significativo por enfermedad previa, particularmente enfermos con HAP primaria o secundaria.
- 4.- Tromboembolia pulmonar de repetición no resolutive, que es uno de los mecanismos productores de HAP crónica.
- 5.- Antes de, o durante tromboendarterectomía o embolectomía pulmonar.

Para los enfermos con TVP aguda o EP aguda en quienes se insertó F en VCI como alternativa a la anticoagulación, se recomienda que subsecuentemente reciban un curso convencional de AC, una vez resuelto el riesgo de sangrado.

#### **B.- Indicaciones relativas.**

Recomendaciones o aplicaciones en las que se considera que la profilaxis farmacológica y/o mecánica de cualquier tipo serán inadecuadas por diversas razones. Algunas de estas indicaciones, recomendaciones o aplicaciones carecen del aval de guías internacionales.

- 1.- Contraindicación absoluta o relativa para usar AC orales o parenterales en enfermos que deberían recibirlos por permanecer largos períodos en cama:
  - a) politraumatismos o traumatismos severos, particularmente fracturas de cráneo, columna, acetábulo pélvico, cabeza del fémur o fracturas complejas de miembros inferiores, particularmente con historia de EP,
  - b) Hemorragia cerebral, digestiva o de cualquier otro aparato o sistema,
  - c) Neoplasia o malformación vascular intracraneal,
  - d) Diátesis hemorrágica, como trombocitopenia < 50,000/mm<sup>3</sup>, púrpura trombocitopénica, hemofilia,
  - e) TVP y/o EP en enfermos con neoplasias malignas en quienes los AC tienen el potencial de producir sangrado,
  - f) TVP y/o EP en embarazadas en quienes los AC tienen el peligro de inducir pérdida embrionaria o fetal, o embriopatía, o que desarrollan TVP extensa en las 2 semanas previas al parto,
  - g) Quemaduras extensas,
  - h) Cirugía de remplazo de rodilla, con historia de EP,
  - i) Marcha inestable y tendencia a las caídas, de cualquier etiología.
  - j) Cirugías largas, complejas, acompañadas de grandes cambios en los volúmenes intravasculares, choque, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto, etc.
  - k) Se debe considerar el implante de un F en VCI en el preoperatorio de cualesquier enfermo con TVP durante el mes previo, en quienes se deban interrumpir los AC,
  - l) En el preoperatorio de cirugías osteoarticulares complejas de pelvis o miembros inferiores, si se demuestra TVP proximal preexistente.
- 2.- Complicaciones de los AC, como sangrado, necrosis cutánea o trombocitopenia que no puedan ser tratados por medidas médicas.
- 3.- EP proveniente de pelvis o miembros inferiores, productora de

compromiso hemodinámico, choque o alteraciones ecocardiográficas significativas, irrespectivamente de su tamaño o extensión.

- 4.- Evidencia de trombos flotando en VCI, o venas de pelvis o muslos.
- 5.- Neoplasia maligna renal con invasión de las venas renales.
- 7.- Falla de F colocado previamente, manifestada por presencia de EP de repetición.
- 8.- Enfermos con obesidad extrema o mórbida, con enfermedades que los obligan a permanecer en cama por largos períodos de tiempo.
- 9.- Post trasplante renal.
- 10.- Posterior a trombolisis por TVP.
- 11.- Interacciones entre medicamentos indispensables para el enfermo y los AC.
- 12.- Antecedentes de complicaciones con el uso de AC.
- 13.- Se puede considerar la inserción de F en VCI en enfermos seleccionados que presentan EP, a pesar de anticoagulación terapéutica, pero en estos casos se debe tomar en cuenta otras opciones como, a) anticoagulación oral a largo plazo manteniendo INR de 3 a 5, o b) heparina de bajo peso molecular, antes de implantar un F en VCI, particularmente en enfermos con trastornos trombofílicos como síndrome antifosfolípido o cáncer.

Varias de estas indicaciones relativas o aplicaciones deberán ser revaloradas en el futuro muy próximo cuando se elaboren estudios prospectivos con el suficiente respaldo estadístico, empleando F temporales que funcionen a manera de “puente” hasta que se puedan usar AC, o alguno de los nuevos agentes antitrombóticos como el dabigatrán, antagonista directo de la trombina, o los inhibidores del factor Xa, como rivaroxaban, apixaban, betixaban o edoxaban, que sustituirán a los cumarínicos, aunque actualmente su precio es prohibitivo para numerosos estratos socioeconómicos en nuestro país.

Existen dos circunstancias en las que está indicada la prevención de embolias provenientes de la pelvis o miembros inferiores, mas no por medio de F: las sépticas, y las paradójicas a la circulación sistémica a través de defectos septales cardiacos o de los grandes vasos; no obstante, se han implantado F en VCI en enfermos sépticos, sin que haya mayor número de efectos adversos.

**C.- Tipos de filtros y filtros de elección .-** Los nuevos tipos de F permanentes o definitivos, y los temporales o recuperables, son menos trombogénicos, de menor diámetro y tamaño, más fáciles de insertar por vía percutánea y más seguros. Hay F llamados opcionales porque se pueden dejar a permanencia o retirarlos.

Los permanentes se implantan cuando se considera que el enfermo deberá llevarlos de por vida; sin embargo, cuando se intenta retirarlos después de varias semanas, las posibilidades de lesión de la VCI son mayores.

Los temporales se diseñaron para minimizar las complicaciones asociadas a los definitivos; se retiran cuando ya se superó la indicación que motivó su uso y no es necesaria la protección en contra de la EP, como en varias de las indicaciones mencionadas en el inciso B: politraumatismos, embarazo y algunos casos de cirugía.

Cuentan con un dispositivo que permite reintroducirlos en un catéter o funda para extraerlos del cuerpo, generalmente por la yugular, después de estar *in situ* de 5 a 14 días, lo que tiene la desventaja de requerir dos procedimientos venosos en poco tiempo. Algunos han permanecido *in situ* hasta varios años antes de ser retirados, lo que puede aumentar la frecuencia de complicaciones.

Existen numerosos tipos de F permanentes, temporales y opcionales; la decisión de cual colocar se basa en la disponibilidad de los diversos tipos, el diámetro de la VCI, experiencia del médico y tipo de medio hospitalario.

Hasta la fecha no hay ningún estudio prospectivo comparativo de los diferentes tipos de F implantables en la VCI, por lo que no se puede afirmar que haya un tipo superior a otro; siempre que sea posible se deben usar los F removibles en enfermos en quienes haya una contraindicación temporal para el uso de anticoagulantes.

#### D.- Características del F ideal para interrumpir la VCI.

Debe tener todas y cada una de las siguientes características:

- 1.- Atrapar todos los émbolos provenientes de la pelvis y los miembros inferiores sin producir resistencia al flujo venoso, para prevenir la primera EP o su recurrencia, particularmente en enfermos con HAP.
- 2.- Ser no trombogénico y mantener la permeabilidad de la VCI.
- 3.- Ser hecho de material biocompatible, durable y no corrosivo.
- 4.- Mantener su forma e integridad estructural por largo tiempo.
- 5.- Poder insertarse percutáneamente con facilidad.
- 6.- El diámetro del sistema debe ser pequeño.
- 7.- Tener mecanismo de liberación fácil y de perfil bajo.
- 8.- El atrapamiento de coágulos debe seguir siendo razonablemente efectivo cuando el desplegado del F fue subóptimo.
- 9.- Fijarse con toda seguridad a las paredes de la VCI, para no moverse después de que fue desplegado.
- 10.- No debe perforar la VCI.
- 11.- Debe ser no ferromagnético, para poder realizar resonancia magnética nuclear (RMN) en caso necesario.
- 12.- Ser posible retirarlo sin complicaciones.
- 13.- Ser de bajo costo.

#### E.- Sitio de colocación de los F en la VCI.

La inmensa mayoría se coloca en posición infrarrenal, previa cavografía con contraste o US. La posición suprarrenal es segura y estaría indicada en trombosis de la vena renal, de la VCI que se extiende por encima de las venas renales, algunos casos de trombosis de la VCI infrarrenal, EP por trombosis de venas ováricas, embarazo y en casos de EP recurrente a pesar de F en posición infrarrenal de la VCI (pensar entonces en trombosis de venas de miembros superiores o de la VCS).

**F.- Complicaciones de los F.-** Son inmediatas o tardías, fatales o no fatales, en el sitio de acceso vascular o como consecuencia de la introducción de las guías, camisas, catéteres o el mismo F:

Reacción alérgica o insuficiencia renal por el medio de contraste, sangrado, hematoma, trombosis en el sitio de implante en la VCI; infección y fistula arteriovenosa en el sitio de inserción; perforación de VCI o cámaras cardíacas; arritmias cardíacas, colocación del F en cámaras cardíacas, migración a arteria pulmonar, parálisis de recurrente, neumotórax, hemotórax, lesión

arterial de vasos del cuello o ingles y pelvis, accidente vascular cerebral, embolia de diversos tipos; perforación temprana o tardía de intestino, uréter o aorta; colocación del F en venas diferentes a lo planeado: ilíacas, renales, proximal a las renales, etc.; apertura incompleta, inclinación sobre su eje vertical, deformación o pérdida de su integridad, pérdida de la capacidad de detener émbolos, necesidad de colocar un segundo F, formación de trombos en VCI por encima del F, síndrome venoso postrombótico, insuficiencia venosa crónica; progresión de la TVP que motivó la inserción del F, *flegmasia cerúlea dolens* y gangrena venosa; TVP tardía, EP tardía, dolor lumbar crónico.

#### G.- Manejo posterior a la colocación de F en VCI:

Se recomienda continuar o iniciar anticoagulación en dosis efectivas manteniendo el INR entre 2 y 3 si se usan cumarínicos, mientras se mantengan las condiciones que condujeron a la colocación del F, de modo que la duración de la anticoagulación es similar a la duración de la anticoagulación en enfermos con TVP sin F en VCI. Así pues, como regla general, el implante de F en VCI no modifica la necesidad o duración del tratamiento con AC.

Existen normas y recomendaciones para uniformar la calidad de la inserción de los filtros y su seguimiento, así como también de la información derivada de ellos.

El seguimiento inmediato, mediato y a largo plazo es clínico, con búsqueda intencionada de manifestaciones de cualesquiera de las complicaciones ya mencionadas. La clínica indica la necesidad y frecuencia, y se complementa de estudios de imagen, como radiografías de abdomen, ultrasonido doppler-duplex del abdomen, tomografía computarizada o aún RMN en los que tienen filtros de bajo ferromagnetismo, o venografía contrastada de la VCI.

#### H.- Contraindicaciones y no indicaciones de implante de F en VCI.

- 1.- Para los pacientes con TVP de miembros inferiores, no se recomienda el uso rutinario de F en VCI además de la anticoagulación.
- 2.- Como manejo inicial en la mayoría de los pacientes con EP, la recomendación es en contra del uso rutinario de F, además del tratamiento anticoagulante..
- 3.- El F no está indicado en enfermos no seleccionados que presentan TVP, que recibirán terapia convencional con AC.
- 4.- Esperanza de vida breve.

I.- TVP de miembros superiores y colocación de F en VCS.

No se recomienda el uso rutinario de F en VCS para la mayoría de los pacientes con TVP aguda de miembros superiores.

En enfermos seleccionados con TVP aguda de miembros superiores en quienes están contraindicados los anticoagulantes y hay evidencia clara de progresión de la TVP o EP clínicamente significativa, se sugiere la colocación de F en VCS.



#### Mesa Directiva 2011 - 2012

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz  
*Presidente*

Dr. Enrique Graue Wiechers  
*Secretario General*

Dr. Enrique Ruelas Barajas  
*Vicepresidente*

Dr. Javier Mancilla Ramírez  
*Tesorero*

Dr. Francisco P. Navarro Reynoso  
*Secretario Adjunto*

#### Editor

Dr. Juan Urrusti Sanz

#### Diseño y Formación

Luis Roberto Vidal Gómez

#### Impresión y Difusión

Germán Herrera Plata

R.04-2007-062510263000-106

Boletín  
I.C.T.  
2011  
Vol. XX  
No. 1