



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA-
TERAPÉUTICA

Coordinador:
Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Raúl Carrillo Esper
Teresa Corona
Guillermo Díaz Mejía
Luciano Domínguez Soto
Julio Granados Arriola
Gerardo Heinze Martín
Mariano Hernández Goribar
Enrique Hong
Carlos Lavallo
Alberto Lifshitz
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez
Miguel A. Mercado Díaz
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte
Ma. Eugenia Ponce de León
Hugo Quiroz Mercado
Manuel Sigfrido Rangel
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Jorge Sánchez Guerrero
Juan José Luis Sienna Monge
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica

VOLUMEN XV, NÚMERO 3 • MAYO-JUNIO • 2006

Contenido

Efectos medicamentosos adversos frecuentes sobre la cavidad bucal	1
El tratamiento farmacológico del consumo del alcohol	4
Tromboembolia venosa	6

Efectos medicamentosos adversos frecuentes sobre la cavidad bucal

Existe un número importante de medicamentos que producen alteraciones a nivel de la cavidad bucal, algunos de los cuales, por ser de uso frecuente en las distintas especialidades médicas, merecen ser revisados en este trabajo con objeto de anticipar el posible desarrollo de dichas afecciones y, en gran medida, prevenir o reducir su intensidad en los pacientes susceptibles.

Efectos sobre las glándulas salivales

La hiposalivación es el efecto farmacológico adverso más comúnmente encontrado en boca y puede ser causada por gran variedad de medicamentos (cuadro I), tales como antihistamínicos, antidepresivos, anticolinérgicos, antihipertensivos

y diuréticos, entre muchos otros. Actualmente existen en el mercado más de 100 medicamentos genéricos capaces de producir dicho efecto por acción anticolinérgica, pérdida de líquidos, bloqueo de receptores y otros mecanismos.

Como sabemos, la saliva tiene funciones digestivas, de protección sobre la mucosa y los dientes y mantiene la integridad de los tejidos dentales promoviendo su remineralización, por lo que la hiposalivación, además de originar la sensación de boca seca (xerostomía) y alterar la digestión, favorece la atrofia de la mucosa, la aparición de infecciones micóticas superficiales, parotiditis supurativa recurrente, úlceras traumáticas, glosopirosis, halitosis y por sí misma puede agravar muchas enfermedades locales, como caries dental y enfermedad periodontal. Asimismo, la hiposalivación altera la ca-



Cuadro I. Medicamentos frecuentemente asociados a hiposalivación

Amitriptilina	Biperideno	Cetirizina	Clomipramina
Diazepam	Efedrina	Fluoxetina	Furosemda
Imipramina	Ipratropio	Isotretionina	Ketorolaco
Ketotifeno	Lansoprazol	Litio	Loratadina
Metildopa	Nortriptilina	Omeprazol	Pseudoefedrina
Rizatriptán	Sertralina	Sucralfato	Tamsulosina
Terazosina	Tiotropio	Tolterodina	Tramadol
Venlafaxina	Zopiclona		

pacidad de portar prótesis y favorece la irritación que estas producen sobre la mucosa por falta de lubricación.

Por otra parte, algunos fármacos pueden producir el efecto opuesto: sialorrea (cuadro II), especialmente por efecto de anticolinesterasas. La hipersalivación también puede ser resultado de la estimulación directa de los receptores colinérgicos por sustancias como la pilocarpina. Las sales de litio, aldosterona, bromuros y yoduros también poseen efecto sialogogo. En casos seleccionados, este efecto puede reducirse significativamente con la administración sublingual de una gota de solución oftálmica de atropina al 1% antes de acostarse y en caso necesario puede repetirse esta dosis por las mañanas.

Con mucho menos frecuencia se han informado casos de agrandamiento glandular bilateral y asintomático que semejan sialosis, especialmente como efecto secundario a la ingesta de fenilbutazona, oxifenilbutazona y clorhexidina. El efecto es temporal y suele ser reversible una vez se descontinúa el uso de los medicamentos asociados. También se han descrito casos de sialoadenitis (parotiditis) bilateral de tipo alérgico, asociados a la ingesta de naproxeno y administración endovenosa de medio de contraste, en los cuales además de la tumefacción dolorosa de parótidas se presenta erupción cutánea.

Alteraciones gustativas

Muy infrecuentemente algunos medicamentos producen disminución de la percepción gustativa (hipogeusia), distorsión (disgeusia) o pérdida del sentido del gusto (ageusia). En el cuadro III se presentan algunos medicamentos que pueden producir estas alteraciones. Estos pueden alterar la composición química o la cantidad de saliva producida, y otros afectan la función de los receptores gustativos o la transducción de la señal nerviosa. Se calcula que hasta el 4% de los pacientes que consumen inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Cuadro II. Medicamentos potencialmente asociados a hipersalivación (sialorrea)

Ácido mefenámico	Amiodarona	Buprenorfina	Clozapina
Gentamicina	Haloperidol	Imipenem	Kanamicina
Lamotrigina	Pentoxifilina	Pilocarpina	Risperidona
Rivastigmina	Venlafaxina	Yodo	

Cuadro III. Medicamentos asociados a trastornos gustativos

Acarbosa	Alopurinol	Anfotericina	Amitriptilina
Atorvastatina	Azatioprina	Azelastina	Biguanidas
Captopril	Carbamazepina	Claritromicina	Clomipramina
Diltiazem	Enalapril	Etambutol	Fenitoína
Fluoxetina	Fluoxamina	Griseofulvina	Hidroclorotiazida
Imipenem	Indometacina	Isotretinoína	Lincomicina
Lisinopril	Litio	Losartán	Lovastatina
Metronidazol	Nifedipina	Ofloxacino	Omeprazol
Propranolol	Tebinafina	Tetraciclina	Tiamazol
Topiramato	Triazolam	Venlafaxina	

(ECA) pueden presentar disgeusia, aunque dicho efecto es autolimitado y reversible en pocos meses, aún a pesar de continuar dicho tratamiento. Algunas terapias modernas, tales como el uso de inhibidores de proteasas para el manejo de la infección por VIH, el empleo de claritromicina-lanzoprazol-dicitrato bismutato tripotásico para tratar la infección por *H. pylori*, tebinafina, pentamidina intravenosa e isotretinoína pueden causar cierta distorsión o disminución en la percepción gustativa. Aunque existen evidencias que el ácido alfa-lipoico puede revertir la disgeusia, particularmente en casos idiopáticos, la condición suele mejorar con la reducción o suspensión del medicamento causal.

Estomatitis medicamentosa

Existen medicamentos que utilizados en forma inadecuada o excesiva pueden producir úlceras por quemadura química, tales como las causadas por ácido acetilsalicílico u otros compuestos cuando son aplicados directamente para tratar el dolor dental. El lauril sulfato de sodio, presente en gran número de dentífricos y otros productos destinados al aseo bucal, puede producir irritación, descamación y erosión de la mucosa.

La estomatitis aftosa (úlceras recurrentes) es una enfermedad de naturaleza autoinmune con características clínicas bien definidas (úlceras primarias de forma circular u ovoidal, fondo limpio y bordes eritematosos, que aparecen periódicamente en diversas áreas de la mucosa bucal en zonas no adheridas a hueso), en la que se han reconocido numerosos factores desencadenantes, entre los que se incluye un buen número de medicamentos, especialmente antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y beta-bloqueadores, aunque también otros fármacos se han visto asociados a su aparición (cuadro IV). En ocasiones es difícil diferenciar las úlceras tipo afta inducidas por medica-

Cuadro IV. Medicamentos asociados a ulceración de la mucosa bucal

Alendronato	Alopurinol	Captopril	Carbamazepina
Claritromicina	Diclofenaco	Fenilbutazona	Fenitoína
Indometacina	Interferones	Ketorolaco	Losartán
Naproxeno	Pancreatina	Sertralina	Sulindaco
Vancomicina			



mentos del eritema multiforme menor limitado a la mucosa bucal, aunque los casos mas típicos de eritema multiforme suelen afectar, además de la mucosa bucal, a los labios, en donde la ruptura de ampollas deja una pseudomembrana hemorrágica (figura 1). En estos casos la presencia de la reacción en otras mucosas, tales como la conjuntival, nasofaríngea y/o genital, sería un hallazgo que reforzaría el diagnóstico de eritema multiforme, aún en ausencia de lesiones en piel. Entre los medicamentos mas comúnmente implicados en el desarrollo de eritema multiforme se menciona a los barbitúricos, cefalosporinas, AINEs, estrógenos, fenotiazinas, inhibidores de proteasas, sulfonamidas, derivados de sulfonilurea y tetraciclinas.

Además de estas lesiones ulcerativas, en la mucosa bucal se puede presentar erupción fija a medicamentos, la cual consiste en la aparición de áreas eritematosas, erosiones o úlceras que recurren en el mismo sitio en respuesta a la ingesta de un medicamento específico, particularmente antibióticos, analgésicos (paracetamol, pirazolonas), barbitúricos, sulfonamidas y tetraciclinas (figura 2). Las lesiones pueden confinarse a la mucosa bucal o pueden asociarse a la presencia de lesiones en otras regiones mucosas o cutáneas, en donde se manifiestan como úlceras, ampollas, placas o máculas eritematosas o erosiones superficiales. Inicialmente las lesiones son únicas, pero con la exposición repetida al fármaco se pueden presentar varias. Con frecuencia la duración de estas lesiones se prolonga por varias semanas a meses a pesar de suspender el uso del medicamento causal, y solo se requiere tratamiento para aquellas que producen sintomatología dolorosa mediante el empleo de protectores de mucosa como suspensión de caolín-pectina, para facilitar la ingesta de alimentos.

A partir de la observación de que los antimaláricos utilizados durante la segunda guerra mundial causaban lesiones liquenoides (cambios clínicos e histopatológicos similares al liquen plano), numerosos fármacos, entre los que destacan los medicamentos AINEs, inhibidores de la ECA e hipoglucemiantes bucales se han visto asociados al desarrollo de este efecto adverso (figura 3). Otros medicamentos causantes de estas lesiones incluyen a los inhibidores de proteasas, medicamentos antihipertensivos, fenotiazidas, antimaláricos, sulfonamidas, tetraciclinas, diuréticos, tiazidas, anticonceptivos orales y muchos mas



Figura 2. Eritema pigmentado fijo por medicamentos. Erosión simétrica en mucosa lingual.

(cuadro V). El mecanismo exacto por el cual se producen estas reacciones se desconoce, y no existen criterios clínicos o histopatológicos confiables para diferenciar estas lesiones del liquen plano, por lo que el medio mas confiable para establecer el diagnóstico de una reacción liquenoide es confirmar la resolución de la misma después de elimi-



Figura 1. Eritema multiforme. Lesiones erosivas labiales cubiertas por membrana serohemática.



Figura 3. Lesión liquenoide en mucosa asociada a beta bloqueadores.



Cuadro V. Medicamentos asociados a reacciones liquenoides			
Alopurinol	Captopril	Carbamazepina	Cloroquina
Clorpropamida	Cinarizina	Colchicina	Dapsona
Fenotiazinas	Fenilbutazona	Fenitoína	Flunarizina
Griseofulvina	Hidroxicloroquina	Interferon alfa	Ketoconazol
Lincomicina	Litio	Lorazepam	Mercurio (amalgama)
Metformina	Metildopa	Metronidazol	Penicilamina
Penicilinas	Piroxicam	Propranolol	Rifampicina
Sulfonamidas	Tetraciclina	Tolbutamida	Triprolidina

nado el fármaco sospechoso de inducirla, y/o su reaparición en caso de que el paciente se vuelva a exponer a ese producto.

Otros efectos importantes

Los agrandamientos gingivales generalizados son hallazgos frecuentemente asociados al consumo prolongado de medicamentos anticonvulsivantes del tipo de la fenitoína, bloqueadores de canales del calcio como nifedipina y amlodipina, o por inmunosupresores como la ciclosporina A (figura 4). Todos ellos tienen efecto directo sobre el metabolismo de los fibroblastos, disminuyendo su capacidad de reabsorción de colágena sin alterar su capacidad de producirla. Es conveniente recordar que la producción de fibras de colágena se incrementa cuando existen factores irritantes locales (placa dentobacteriana, sarro, dientes y prótesis en malas condiciones) y es mínimo o muy lento en pacientes que presentan buena condición bucodental, por lo que es imperativo que antes de iniciar algún tratamiento con cualquiera de los fármacos antes mencionados, el médico refiera al paciente al odontólogo para eliminar y controlar la acción de dichos irritantes, a fin de evitar, o por lo menos retrasar, este efecto secundario. Se calcula que alrededor del 50% de los pacientes bajo tratamiento con fenitoína presenta algún grado de sobrecrecimiento gingival, y la cifra es de alrededor del 20% en los consumidores de nifedipina.

La mucosa bucal puede presentar lesiones maculares de color negruzco, azul o café, debidas a diversos medicamentos. El mecanismo exacto de producción de la pigmentación se desconoce en la mayoría de los casos, aunque se sugiere que la formación y depósito de metabolitos en los tejidos blandos y duros bucales causados por algunos fármacos (p. ej., minociclina, sales de plata o mercurio) y la estimulación de la producción de melanina por otros más (p. ej. anticonceptivos orales y ciclofosfamida) serían las causas principales. En la mayoría de los casos las lesiones desaparecen al cabo de unos cuantos meses



Figura 4. Agrandamiento gingival por fenitoína.

después de suspender su uso, pero en algunas ocasiones pueden persistir en forma permanente, como en la pigmentación por tetraciclina en hueso y dentina.

Algunas infecciones oportunistas bucales se pueden considerar como efecto secundario al consumo de medicamentos, ya que en un buen número de pacientes que utilizan fármacos inmunosupresores para el control de procesos inflamatorios o autoinmunitarios se presenta candidosis eritematosa o pseudomembranosa sin evidencia de otro factor predisponente.

La aparición de angioedema de la mucosa bucal por acción de medicamentos suele ocurrir principalmente a nivel de los labios y la lengua, y es debido típicamente, a una reacción de hipersensibilidad tipo I. Entre los medicamentos más comúnmente asociados al desarrollo de angioedema se encuentran las penicilinas, agentes anestésicos locales, cefalosporinas, inhibidores de la ECA, ácido acetilsalicílico y barbitúricos. También puede presentarse angioedema no asociado a reacción alérgica en respuesta a inhibidores de la ECA, particularmente durante las primeras semanas de tratamiento, y especialmente en pacientes afroamericanos. La reacción suele afectar los labios, pero puede involucrar a la lengua y se han descrito algunos casos fatales. En esta situación el edema se debe al incremento en los niveles de bradiquininas y/o en los niveles o función alterada del inhibidor de C1 esterasa.

Finalmente, se han descrito casos de parestesia, hipoestesia o anestesia trigeminal después del empleo de interferón alfa, acetazolamida, vincristina, ergotamina, amitriptilina y algunos de los inhibidores de proteasas. Otros fármacos se han asociado a la producción de movimientos faciales involuntarios, particularmente los casos de disquinesia tardía secundaria a antipsicóticos y distonias por metoclopramida y carbamazepina.

El tratamiento farmacológico del consumo de alcohol

El alcoholismo es una de las enfermedades más comunes en el mundo entero. En México (Segunda Encuesta

Nacional de Adicciones) en la población entre 12 y 18 años, poco más de la mitad (54%) informaron ser bebedores; en



el grupo de 19 a 25 y 26 a 34 años más del 70% fueron clasificados como bebedores. Respecto de quienes lo hacen hasta llegar a la embriaguez, se observó la mayor prevalencia (26%) entre los de 26 a 34 años de edad, seguidos por los de 19 a 25 años (24%) y los de 34 a 44 años (22.2%).

Encontrar un tratamiento idóneo ha sido una de las metas más ambiciosas y un tanto frustrantes, en parte porque hoy en día no existe un abordaje terapéutico único. Los tratamientos psicoterapéuticos y psicosociales son apenas moderadamente efectivos. Muchas veces los médicos se limitan a tratar los síntomas y complicaciones y no abordan el fenómeno de la avidez o el deseo de tomar.

Por lo mismo, la comunidad médica ha vuelto los ojos a la farmacoterapia con la esperanza de tener mayor éxito o al menos un éxito limitado en el tratamiento de pacientes alcohólicos para lograr la abstinencia completa, o cuando menos parcial, ofrecer mejor calidad de vida y prevenir complicaciones.

La búsqueda de nuevos fármacos para las diferentes adicciones ha ayudado a comprender mejor las patologías adictivas en general y los efectos del alcohol en lo particular. También han sido aprobados por las autoridades sanitarias nuevos fármacos y otros están bajo consideración.

Síntomas de abstinencia

Dejar de beber alcohol induce síntomas de abstinencia y solamente una minoría de los casos requiere tratamiento farmacológico, principalmente cuando existe riesgo de convulsiones o *delirium*. El mejor abordaje terapéutico, y que lo ha sido durante muchos años, es la prescripción de una benzodiacepina como son el diazepam, lorazepam o alprazolam, y después disminuir gradualmente la dosis para prevenir una posible dependencia.

Las principales acciones de estos fármacos son la sedación, la pérdida de la coordinación, la somnolencia y leves síntomas de abstinencia, que reducen los temblores, la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

Añadir medicamentos antipsicóticos y anticonvulsivantes han mostrado ser efectivos sólo en algunos estudios clínicos en los cuales el síndrome de abstinencia es muy grave.

Actualmente contamos con tres medicamentos específicos para tratar el alcoholismo ya que disminuyen el deseo o la avidez por consumir bebidas alcohólicas. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes que al ingerir estos medicamentos su capacidad psicomotora se verá afectada, sobre todo si se opera maquinaria o se conduce un automóvil.

Disulfiram

Este fármaco (250 mg/día) evita que el hígado metabolice el alcohol e induce la acumulación de un metabolito tóxi-

co. Este preparado inhibe la enzima alcohol-dehidrogenasa y, como consecuencia, produce acumulación de acetaldehído cuando se consume alcohol. Si el paciente toma alcohol durante la ingesta de disulfiram, se inducen concentraciones elevadas de acetaldehído en suero que provocan síntomas como náuseas, mareos, e hipotensión arterial, visión borrosa, disnea y ansiedad.

En casos extremos pueden producirse arritmias cardíacas y convulsiones. El objetivo del tratamiento no es que el paciente experimente esta desagradable reacción, sino asegurar el mantenimiento de la abstinencia. Todos los pacientes que reciben disulfiram deben saber que lo están tomando.

La principal indicación de este fármaco son los pacientes altamente motivados para el tratamiento, que recaen de manera no planificada ante situaciones que súbitamente disparan su deseo de tomar. Las contraindicaciones son la hepatopatía grave, la insuficiencia renal, el embarazo y cardioapatías.

Cabe aclarar que el disulfiram sólo frena al paciente de tomar alcohol, pero no elimina el deseo por él.

Existen evidencias de que el disulfiram puede ser efectivo en pacientes alcohólicos graves y de mayor edad, que son vigilados cuidadosamente por médicos y familiares.

Naltrexona

Desde hace algunos años, este antagonista opioide ha sido aprobado para el tratamiento del alcoholismo. La naltrexona (50 mg/día) a diferencia del disulfiram, no impide que los dependientes del alcohol tomen la primera copa, sino que disminuye la probabilidad de que la ingesta continúe.

La dosis diaria de este fármaco disminuye la actividad de los opioides naturales que son estimulados por la concentración del alcohol en la sangre y por lo tanto al tomar la naltrexona disminuyen los efectos placenteros y gratificantes, aminorando el deseo de tomar, especialmente después de la ingesta de las primeras copas.

Se recomienda para los alcohólicos durante el periodo de abstinencia que quieran evitar recaídas, aunque también para quienes no hayan podido dejar por completo la bebida.

En Inglaterra, país con alta incidencia de alcoholismo, la naltrexona ha adquirido gran incremento en las prescripciones para pacientes alcohólicos.

Durante el tratamiento, lo más importante, es la adherencia al mismo. Los principales efectos secundarios incluyen náuseas, cefalea, depresión y mareo. Estos se presentan generalmente al iniciar el tratamiento y desaparecen a la semana.

Actualmente se está considerando una inyección mensual de liberación controlada de este medicamento.



Acamprosato

Este fármaco (4 a 6 tabletas de 333 mg/día distribuidas en tres tomas) disminuye la actividad de los receptores excitatorios del neurotransmisor glutamato, circuito cerebral que participa probablemente en la dependencia al alcohol.

Este medicamento es capaz de restaurar el balance entre los impulsos excitatorios e inhibitorios, están alterados por la ingesta crónica del alcohol. Se administra durante el periodo de abstinencia y tarda aproximadamente una semana para ejercer su acción. Los principales efectos secundarios, todos ellos pasajeros, son diarrea, náuseas y cefalea ocasional. No es efectivo en pacientes con alcoholismo activo y adictos a otras sustancias de abuso.

Es dos a tres veces más efectivo que el placebo. En algunos casos el efecto persiste, aun cuando el paciente deje de tomar la medicina. La adherencia es muy importante para evitar recaídas por ingesta de alcohol.

Topiramato y otros anticonvulsivantes

Los fármacos anticonvulsivantes son utilizados en la epilepsia y en el tratamiento del trastorno bipolar así como de la esquizofrenia.

Últimamente ha crecido el interés para utilizarlo en el manejo del paciente alcohólico.

Este anticonvulsivante estimula el neurotransmisor inhibitorio ácido gama-aminobutírico (GABA), que, al ser semejante al acamprosato, reduce la actividad del glutamato.

Disminuye la liberación del sistema cerebral compensatorio a dopamina, el cual es estimulado por el alcohol y otras sustancias adictivas.

Los principales efectos colaterales son: pérdida de peso, mareo, temblor fino de manos y pies. El topiramato es efectivo para controlar la avidez por el alcohol en unos cuantos días.

También la carbamazepina y el valproato están probándose para controlar el consumo de alcohol, sobre todo en pacientes con trastorno bipolar.

Aumento en el consumo de alcohol asociado a otros trastornos

Es bien conocido que pacientes alcohólicos tienen elevada comorbilidad con ciertos trastornos psiquiátricos, como la depresión, los trastornos bipolares, la ansiedad, los trastornos por déficit de atención, y la adicción a drogas ilícitas.

Numerosos trabajos científicos han demostrado que al tratar estos cuadros comórbidos con antidepresivos (fluoxetina, sertralina y benzodiazepinas), el paciente disminuye considerablemente su consumo de alcohol por sentirse libre de psicopatología.

La complejidad del efecto del alcohol, tanto en el cuerpo como en la mente, hace que el tratamiento sea más complejo y multimodal. El alcohol influye en todos los sistemas de neurotransmisión cerebral sin presentar un afinidad específica por ninguno.

Un tratamiento específico para un determinado paciente alcohólico no señala que todos los pacientes con este problema responderán de la misma forma.

El médico siempre deberá llevar a cabo un abordaje farmacoterapéutico reforzado con un proceso psicoterapéutico y psicosocial. Los grupos de alcohólicos anónimos pueden reforzar el éxito terapéutico en un buen porcentaje de estos pacientes.

Tromboembolia venosa

El término se refiere a un trastorno común que consiste en la coagulación anormal de la sangre en las venas del cuerpo, con mayor frecuencia en los miembros inferiores (trombosis venosa profunda [TVP]) o pulmones (tromboembolia pulmonar [TEP]); ambas aumentan la morbimortalidad tanto en el medio comunitario como en el hospital. De etiología heredada o adquirida, la mayoría de los pacientes (80%) tiene uno o más factores desencadenantes.

Clínicamente la TVP presenta dolor, eritema, hipersensibilidad y aumento de volumen de la extremidad afectada y al palpar se pueden hallar cordones dolorosos, calor, edema y dilatación venosa. Su tratamiento requiere un diagnóstico objetivo (sobre todo en TEP), pero el criterio clínico es práctico y útil para alertar acerca de su ocurrencia ya que la TVP sólo se puede demostrar en un tercio de los enfermos en los que se sospecha.

El ultrasonido "Doppler" es el método de elección para el diagnóstico y aunque sensible, es poco útil en TVP de las piernas; el ideal es la venografía de contraste IV, pero es invasivo y técnicas como resonancia magnética o tomografía computarizada detectan trombosis incluso en las venas pélvicas. En la sangre, la determinación del dímero D [DD] (producto de la lisis de la fibrina) ayuda al diagnóstico cuando es mayor a 500 ng/mL, pero por sí sola es insuficiente para confirmarlo pues aumenta de manera inespecífica en pacientes con cáncer, enfermedades inflamatorias o en el posoperatorio.

El 80% de los pacientes con TEP también tienen TVP asintomática y al contrario, 50 a 80% de pacientes con TVP tienen TEP asintomática, de ahí la urgencia del diagnóstico. En TEP son frecuentes la disnea, el dolor torácico y la tos (73, 66 y 37% respectivamente) y a la exploración



taquipnea, estertores, y taquicardia (70, 51 y 30%). Los casos graves presentan colapso circulatorio y paro cardíaco. En el ECG son comunes la taquicardia sinusal, trazos como S₁Q₃T₃, fibrilación auricular, bloqueo de rama derecha del haz de His u otros datos de sobrecarga derecha. La determinación del DD puede contribuir al diagnóstico.

Para confirmar la TEP la angiografía pulmonar es el método ideal, pero es invasivo y tiene mortalidad del 0.5%; por eso se prefiere el gammagrama pulmonar ventilatorio-perfusorio y si la perfusión es normal, prácticamente la excluye; pero para precisar el diagnóstico, se prefieren la angiografía o la TAC helicoidal con medio de contraste.

¿Qué individuos pueden desarrollar TVP o TEP?

Ambas son frecuentes en pacientes hospitalizados aumentando su estancia y morbimortalidad. En EUA ocurren aproximadamente en 100 de cada 100,000 pacientes hospitalizados (5 en cada 100,000 niños ≤ 15 años de edad y hasta 600 por 100,000 adultos ≥ de 80 años). En individuos ≥ de 65 años de edad la mortalidad de la TEP varía de 21% a 39% y en sujetos ≤ de 40 años, de 2 a 10%. En la tercera parte de los pacientes la TEP es sintomática y en el resto se presenta sólo como si fuera una TVP.

A pesar de los anticoagulantes, la enfermedad tromboembólica recurre hasta en 7% de los pacientes en los primeros 6 meses del diagnóstico y la mortalidad para TVP y TEP es de 6 y 12% respectivamente en el primer mes, lo que se relaciona sobre todo con la edad, cáncer o enfermedad cardiovascular. La TVP puede ocurrir en 50% de los pacientes de cirugía ortopédica mayor sin profilaxia antitrombótica, en más de la mitad con isquemia cerebral aguda y en 25% de aquellos con infarto agudo del miocardio. En 25 a 50% de pacientes con un primer evento tromboembólico no se identifican factores de riesgo pero poco después, la mayoría son catalogados como individuos de riesgo alto, medio o bajo (cuadro I).

El 96% de enfermos presenta un solo factor de riesgo, 75% dos y 39% tres o más; los más comunes son edad ≥ 40 años (88%), obesidad, e historia previa de tromboembolismo (38%) y cáncer (22%).

Profilaxia y tratamiento de la enfermedad tromboembólica

Para tratarlos, los pacientes deben ubicarse en categorías de riesgo sobre todo en cuanto a medidas profilácticas se refiere; por ejemplo, en caso de cirugía (cuadro II). El clínico puede escoger entre métodos farmacológicos como heparina estándar (HE), heparina de bajo peso molecular (HBPM), o cumarínicos y definir la duración del tratamiento. En el corto plazo este dura en tanto el factor de riesgo está presente; si es transitorio varía de 3 a 6 meses máximo, pues a mayor tiempo mayor riesgo de hemorragia.

Si la tromboembolia es idiopática, el tratamiento debe durar por lo menos seis meses, pero si el paciente tiene varios factores de riesgo, cáncer o inmovilidad permanente, la anticoagulación debe ser de por vida. Existen, guías y metaanálisis enfocados a la profilaxia de la enfermedad

Cuadro I. Factores de riesgo para el desarrollo de tromboembolia venosa

Riesgo alto:

Fractura de la cadera, pelvis o piernas; reemplazo de la cadera o rodillas; cirugía mayor; traumatismo grave, lesiones de la médula espinal.

Riesgo moderado:

Cirugía artroscópica de la rodilla; catéteres venosos centrales; cáncer: insuficiencia cardíaca o respiratoria, terapéutica hormonal, anticonceptivos orales, infartos cerebrales con parálisis, el periodo posparto, tromboembolia venosa previa y trombofilia genética.

Riesgo leve:

Obesidad, reposo en cama por más de tres días; inmovilización prolongada; envejecimiento, cirugía laparoscópica; periodo anteparto, tabaquismo, diabetes mellitus, venas varicosas

tromboembólica en las que sobresale la recomendación sobre el empleo de HBPM (cuadro III).

El tratamiento tradicional con HE, seguido de la ingestión de cumarínicos, está siendo sustituido por medicamentos más efectivos, seguros y que no requieren control de laboratorio.

Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Su indicación en el tratamiento y profilaxis de TVP y TEP es incontrovertible. Numerosos trabajos corroboran su eficacia, seguridad y costo-beneficio en relación con la HE, porque actúa sobre un componente definido de la secuencia de coagulación, el factor Xa [X activado], en tanto que la HE actúa sobre el factor Xa y la trombina. Por consiguiente, la HBPM tiene mayor efecto antitrombótico y anticoagulante sin que se requiera vigilar su efecto o ajustar la dosis con pruebas de coagulación. Esto permite emplear HBPM en el tratamiento de los pacientes en su casa, evitando los costos que implica su internamiento.

La HBPM se conoce que es más efectiva que los cumarínicos para prevenir la TVP en el grupo creciente de

Cuadro II. Determinación del riesgo para enfermedad tromboembólica en pacientes quirúrgicos

Riesgo muy alto:

Cirugía mayor en individuos de más de 40 años de edad con TVP o TEP previa, cáncer, o un estado trombofílico conocido, cirugía ortopédica mayor, neurocirugía electiva, politraumatismos o lesión aguda de la médula espinal

Riesgo alto:

Cirugía mayor en individuos de más de 60 años de edad, cirugía mayor en sujetos de 40 a 60 años con uno o más factores de riesgo

Riesgo moderado:

Cualquier cirugía en individuos de 40 a 60 años de edad, cirugía mayor en sujetos de menos de 40 años sin factores de riesgo, cirugía menor en pacientes con uno o más factores de riesgo

Riesgo bajo:

Cirugía no complicada en pacientes de menos de 40 años de edad con inmovilidad breve posoperatoria y sin factores de riesgo



Cuadro III. Ventajas de la HBPM, con respecto a la HE

Relación dosis-respuesta, predecible
No requiere monitoreo del tiempo de trombina o trombolastina parcial
No necesita ajuste de dosis, calculada en función del peso corporal y las circunstancias
Menor incidencia de trombocitopenia secundaria
Riesgo de sangrado igual o menor que con HE
Puede ser aplicada por el propio paciente o un familiar en su casa
Lo anterior, significa ahorro económico

pacientes de edad avanzada sometidos a cirugía ortopédica, sin diferencias importantes en la frecuencia de hemorragias.

Antagonistas de la vitamina K

Los anticoagulantes administrados por vía bucal están indicados (cumarina o warfarín) para la profilaxia prolongada de esta enfermedad. En la etapa aguda, alcanzar el nivel terapéutico adecuado, de acuerdo con el índice internacional normalizado (INR) que varía de 2 a 3, requiere cierto tiempo durante el cual la protección sólo es posible con heparina. Cuando los pacientes egresan, la anticoagulación por vía bucal debe mantenerse por 3 a 6 meses y si los enfermos tienen trombosis recurrente o bien estados trombofílicos congénitos o adquiridos como cáncer y HPN entre otras condiciones, por tiempo indefinido. Con la anticoagulación prolongada, aumenta el riesgo de sangrado.

Fondaparinux

Este pentasacárido se une a la antitrombina III y aumenta su efecto inhibitorio del factor Xa, pero sin actividad antitrombina. Lo anterior le confiere actividad muy específica y como además su vida media es larga (17 horas) y carece de efecto antiplaquetario, ofrece estas ventajas con respecto a los medicamentos tradicionales. A la fecha se acepta que es tan efectivo como la HE para tratar la TEP, que es tan eficaz como la HBPM para tratar la TVP y que es mejor que esta última para disminuir el riesgo de tromboembolia en cirugía ortopédica, pero sólo el tiempo

establecerá su papel en el tratamiento de esta condición.

Otro pentasacárido similar al fondaparinux, el idraparinux, tiene vida media más prolongada (80 horas), lo que indica que su aplicación podría hacerse una vez por semana.

Terapia trombolítica

En tanto que heparinas y cumarínicos previenen la extensión de los trombos, fibrinolíticos como la estreptoquinasa, la uroquinasa y el activador tisular del plasminógeno, los lisan o desintegran. Sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido con su empleo, sus indicaciones siguen siendo imprecisas. Así, por ejemplo, no se emplean para tratar la TVP, a menos que esté en riesgo la integridad de la extremidad afectada. En TEP su empleo se limita para casos graves o inestables con falla cardiovascular. Se ha informado con éxito la instilación de fibrinolíticos en la arteria pulmonar, luego de disociar el coágulo mediante un catéter especial.

Terapéutica sin medicamentos

En la profilaxia de la TVP se recomienda emplear medias elásticas o de compresión neumática. Los filtros en la vena cava inferior se aplican cuando existe contraindicación formal para emplear anticoagulantes, como es el caso de pacientes con úlceras digestivas y cirugía reciente; también se emplean en pacientes con TEP sintomática y recurrente. En algunos casos se pueden efectuar embolotomías, como en pacientes con TEP masiva, cuando el tratamiento médico resulta ineficaz o está contraindicado.

Como la trombosis es manifestación común en situaciones tales como enfermedades cardiovasculares, del tejido conectivo, cáncer, etc., no sorprende el interés por su estudio y el desarrollo de agentes antitrombóticos efectivos y seguros. La investigación se encamina sobre todo a inhibir o frenar a determinados componentes del sistema de la coagulación; por ejemplo, el factor Xa ya mencionado; también existen inhibidores directos de trombina, como la hirudina, el ximelagatrán y el dabigatrán, cuyo papel está por definirse, pero podrían emplearse cuando estén contraindicados los cumarínicos o la aplicación de heparina sea limitada por su costo o falta de facilidades.



MESA DIRECTIVA 2004

Presidente

Dr. Misael Uribe Esquivel

Vicepresidente

Dr. Emilio García Procel

Secretaria General

Dra. Teresa Corona

Tesorero

Dr. Alejandro Treviño Becerra

Secretario Adjunto

Dr. Antonio Marín López

Editor del Boletín

Dr. Juan Urrusti Sanz

Diseño y formato

Paracelsus, S. A. de C. V.
Editorial Alfíl, S. A. de C. V.

