



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
Luis Miguel Gutiérrez Robledo
Gerardo Heinze Martín
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez
Carlos Lavalle Montalvo
Alberto Lifshitz Guinzberg
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Miguel Ángel Mercado Díaz
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Ma. Eugenia Ponce de León
Rodolfo Rodríguez Carranza
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. XXII, NÚMERO 3

MAYO - JUNIO

2013

Contenido

Significado del aumento del volumen eritrocitario o corpuscular medio (VCM). Macroцитosis	1
Prescripción de fármacos en el adulto mayor	5
La clínica del dolor	6

Significado del aumento del volumen eritrocitario o corpuscular medio (VCM).

Macroцитosis.

Macroцитosis es el término que se emplea para indicar que el volumen eritrocitario o corpuscular medio (VCM) es mayor de lo normal. Por extraño que parezca, y a pesar de los avances tecnológicos de la época, en pleno siglo XXI no hay acuerdo universal acerca de los límites normales de este índice eritrocitario tan importante.

Es posible que lo anterior se deba a que actualmente y cada vez en mayor número de laboratorios clínicos se utilizan los contadores automatizados de células para apreciar los diferentes índices de glóbulos rojos, entre ellos el VCM. Para este, su valor debe ser determinado por un método científico por cada laboratorio, lo que no siempre ocurre ni de acuerdo con el grupo de población de que se trate.

Lo mencionado es importante porque se ha establecido y aceptado por largo tiempo que el valor normal del VCM, expresado en femtolitros (fL) es de 78 – 100, el que puede tener variaciones que dependen de la edad, sexo, raza e inclusive situaciones fisiológicas. Por ejemplo, en el recién nacido los valores del VCM son muy diferentes a los del adolescente o el adulto (Cuadro I); durante el embarazo, el VCM puede aumentar en promedio hasta 6fL por arriba del límite normal para la población general y en algunas ges-

tantes han ocurrido aumentos hasta de 20fL que vuelven a lo normal al terminar la gestación. También se ha informado que el VCM varía por la altura sobre el nivel del mar en la que residen los sujetos estudiados y en relación con esta circunstancia se estima que el VCM tiene límites normales de 83 a 98fL para varones y de 78 a 103fL para mujeres.

Pero hay que considerar que con tales extremos existe la posibilidad de pasar por alto estados incipientes de microцитosis (disminución del VCM), lo que puede permitir la omisión, en especial, del diagnóstico de deficiencia de hierro. Esto puede tener repercusiones importantes sobre todo en varones, pues una deficiencia de este tipo puede ser la pista para detectar procesos patológicos graves, como por ejemplo, carcinomas sangrantes de vías digestivas. En el otro extremo, aumentos del VCM, pueden pasar por alto situaciones con mínima elevación del VCM y la posibilidad de diagnosticar deficiencias vitamínicas o condiciones patológicas con significado clínico importante (por ejemplo, neoplasias hematológicas incipientes).

Como se puede apreciar, las variaciones en los resultados son significativas, pero en adultos de ambos sexos se considera que los límites establecidos aceptables son de 80 – 97 fL, de acuerdo con diferentes autores y libros

de texto que tienen difusión universal (Cuadro I).

De acuerdo con lo expresado y la información de la literatura al respecto (Cuadro II), se puede establecer que en la mayoría de los casos la macrocitosis es una anomalía que se relaciona con cambios megaloblásticos (Cuadro II, Inciso A). Este último es un trastorno caracterizado por aumento del tamaño de las células que dan origen a los elementos formes en la sangre periférica, por interrupción de la maduración de su núcleo. Como consecuencia, los pacientes desarrollan anemia con VCM aumentado y otras anomalías morfológicas de leucocitos y plaquetas. Lo anterior ocurre de manera casi invariable y es la clave para su identificación, en particular en pacientes con deficiencia de folatos o de vitamina B12.

El aumento del VCM con cambios megaloblásticos puede encontrarse en otras circunstancias (Cuadro II, Inciso A) como deficiencias heredadas de las enzimas propias del metabolismo del ácido fólico y de la vitamina B12, empleo de medicamentos y la exposición a toxinas. También se observa en condiciones poco comunes, como son anomalías genéticas en la morfología y ploidía de los eritroblastos (anemias diseritropoyéticas congénitas) y enfermedades benignas y malignas del tejido hematopoyético en la MO.

También es posible encontrar **macrocitosis**, sin cambios en la morfología o maduración de las células precursoras en la MO (No Megaloblástica) (Cuadro II, Inciso B). Como se aprecia, aquí se incluyen condiciones patológicas de muy diversa índole y no relacionadas entre sí. Por último, se debe mencionar que existen situaciones en las que la **macrocitosis** constituye un artificio (Cuadro II, Inciso C) y si estas últimas posibilidades se desconocen, el paciente puede ser sometido a una serie de estudios y pruebas del laboratorio e imagen tediosos, que no proporcionan información útil al médico y sólo conducen a la frustración del paciente.

A continuación es importante prestar atención al Cuadro III. En él se resume la experiencia de trabajos prospectivos de diferentes autores, en diferentes épocas y que no son comparativos entre sí, enfocados a informar lo que, en servicios de medicina familiar o de medicina interna encontraron respecto a la frecuencia de las diferentes causas de **macrocitosis**.

Estas pueden variar de acuerdo con la población estudiada y en la era de los contadores automatizados de células sanguíneas es un hallazgo relativamente común con prevalencias que se estima varían del 1.7 al 5.0 % del total de individuos enfermos estudiados en una población abierta. Es importante considerar que el significado de la macrocitosis tiende a ser subestimado por el personal médico, a menos que el aumento del VCM se acompañe de otras anomalías de interés clínico, o en los estudios complementarios que se realizan a los pacientes.

De acuerdo con los datos del Cuadro III, se referirán enseguida en forma breve algunas de las causas comunes de **macrocitosis**, mencionando en forma sucinta el mecanismo de su aparición y su significado clínico cuando sea posible. Como se observa, la causa más común detectada (14 - 35 %) fue el consumo excesivo de alcohol (> a 8 raciones de cualquier bebida alcohólica, más de 5 días de la semana). Lo anterior es importante porque en numerosas ocasiones, el consumo de alcohol no se considera excesivo por el individuo en el que se registra un aumento del VCM ni por sus familiares y en ocasiones pasa desapercibido para el médico que lo interroga. Para enfatizar lo anterior se

puede mencionar que para autores que sólo estudiaron sujetos adictos al alcohol, el aumento del VCM lo observaron hasta en 65 % de tales sujetos y en un estudio de I. Chanarin de finales de los años 70, se encontró en 96 % de bebedores crónicos. Este tipo de observaciones han permitido concluir que la **macrocitosis** se puede considerar como un marcador del consumo excesivo y crónico de alcohol, en especial en sujetos con profesiones de riesgo tales como choferes, aviadores y elementos de seguridad.

En bebedores adictos la **macrocitosis** por lo general es mínima o moderada, alrededor de 120fl, en la mayoría de casos sin anemia ni alteración en los niveles séricos ni eritrocitarios de folatos, por lo que el VCM no disminuye ni mejora con su administración. Sólo una tercera parte de los individuos citados en el trabajo de Chanarin, tuvieron disminución de folatos sérico y eritrocitario, en ellos también se observaron cambios megaloblásticos en la MO y la **macrocitosis** únicamente desapareció al interrumpir la ingesta de alcohol, pero persistió a pesar de la administración de dosis altas de folatos cuando no se suspendió su empleo.

Es del conocimiento general que el consumo excesivo de alcohol se relaciona con daño hepático, hipertensión arterial, compromiso inmunitario, cardiomiopatía, aumento del riesgo de cáncer, problemas neuroconductuales y demencia, entre otras patologías y que su exposición *in útero*, es responsable del síndrome alcohol-fetal.

El alcohol lesiona directamente células y tejidos, pero se desconoce el mecanismo preciso de su citotoxicidad. La exposición al mismo causa diversos cambios histológicos, altera las propiedades físicas de las membranas celulares e interfiere con la síntesis del DNA, pero se desconoce si estas alteraciones son el principio o la consecuencia de una respuesta celular apoptótica inminente. La explicación del aumento del VCM en el alcoholismo es compleja, pero se reconoce que tiene efecto directo sobre las células progenitoras de la MO, pues disminuye su número y causa vacuolización y daño celular, en especial en los eritroblastos, similar a la observada con el cloranfenicol. El alcohol también tiene una acción antifolato selectiva y aproximadamente en 30 % de los adictos con **macrocitosis** se puede encontrar disminución de sus niveles en sangre relacionada con déficit de ingesta, absorción disminuida y probablemente, aumento de su excreción.

En las hepatopatías crónicas la frecuencia de **macrocitosis** varía entre el 2 y 16 % de individuos afectados por una patología de este tipo (Cuadro III) y trabajos de la década de los años 40 del siglo XX en pacientes con cirrosis de Laennec, refirieron la presencia de macrocitosis en 41 a 90 % de los sujetos observados. Diversos autores sugieren que el mecanismo de la **macrocitosis** en las hepatopatías crónicas es multifactorial e incluye elementos tales como la toxicidad del alcohol, incapacidad de la MO para responder de manera óptima a la disminución de la hemoglobina, hemólisis e hipervolemia y citotoxicidad viral en los casos de hepatitis.

En pacientes con hepatopatías la **macrocitosis** es mínima, ocasionalmente excede los 115 fl y la MO en general, no es megaloblástica. Con mas frecuencia se relaciona con hemólisis ocasionada por alteraciones morfológicas de los eritrocitos (eritrocitos espiculados) o bien destrucción prematura de eritrocitos en un bazo congestionado (hiperesplenismo). En un elevado número de estos pacientes, anemia y macrocitosis son

provocadas por sangrado que puede obedecer a diferentes circunstancias y que, al igual que la hemólisis, aumenta los reticulocitos y secundariamente el VCM (Cuadro II, Inciso B). Lo anterior ocurrirá siempre y cuando el individuo afectado tenga reservas suficientes de hierro, folatos y vitamina B12 o un aporte adecuado de estos, pues no hay que olvidar que en el hígado normal se almacena una cantidad significativa de tales hemáticos y cuando está dañado, tal compartimiento se verá mermado.

Los pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folatos o vitamina B12 constituyen del 6 al 39 % del total de individuos con **macrocitosis** de acuerdo con el Cuadro III. En ellos, el VCM alcanza valores muy altos, superiores a 120 fl. A esta anomalía por lo común la acompañan numerosas manifestaciones clínicas, como síntomas de anemia, trombocitopenia y en ocasiones susceptibilidad a infecciones. También tienen síntomas y signos derivados de la afección de tejidos del organismo caracterizados por rápido recambio celular, como son todos aquellos recubiertos por epitelio (intestino, vías urinarias y genitales, etc.) y todo ello coincide con un deterioro significativo de las condiciones generales del paciente.

En las anemias megaloblásticas el laboratorio, por lo general, informa el hallazgo de plaquetas gigantes, neutrófilos en banda, también megaloblásticos y polisegmentados. En este tipo de anemias se observan los aumentos más importantes de deshidrogenasa láctica (DHL) ($> 2,000$ U/dL), mayores que en cualquiera otra condición patológica, incluyendo anemias hemolíticas y paralelamente aumenta la bilirrubina indirecta. Estas dos anomalías pueden ser interpretadas como elementos que corresponden simplemente a la existencia de una enfermedad hemolítica de cualquier origen. En realidad el aumento de la DHL y de la bilirrubina indirecta se deben a la existencia de hematopoyesis inefectiva en el seno de la MO.

Esta última se debe a la interrupción de la maduración nuclear provocada por las deficiencias de folatos o B12, lo que interrumpe la maduración y diferenciación de las células del tejido hematopoyético, aumenta su tamaño a la espera de que ocurra tal maduración y esto último origina la **macrocitosis**, pero finalmente conduce a la muerte y destrucción prematura de los elementos celulares en la MO, mecanismo último de la hematopoyesis ineficaz.

Es muy importante identificar por los medios más convenientes la existencia exacta de una deficiencia específica de folatos o vitamina B12 en virtud del deterioro que causan una u otra deficiencia, pero en especial para evitar que progrese el déficit de cobalamina. Si se trata al enfermo como deficiente de folatos, la deficiencia persistente de vitamina B12 puede llevarlo a la degeneración irreversible de los cordones posteriores de la médula espinal o a deterioro neurológico global. De acuerdo con lo anterior, en todo enfermo con anemia megaloblástica por cualquiera de las deficiencias mencionadas, aunque la más común ($\neq 95$ %) es el déficit de folatos, si existe la duda de un diagnóstico etiológico preciso o las condiciones del paciente indican que el tratamiento debe ser inmediato, será preferible emplear suplementos de ambas vitaminas (folatos y B12) para evitar que el daño neurológico mencionado se instale.

Volviendo al Cuadro III, se puede observar que la exposición a diversos medicamentos puede ser una causa común de **macrocitosis**, habiéndose registrado que su empleo puede provocar esta anomalía hasta en 37 % de los sujetos expuestos.

No existen datos confiables en relación con la frecuencia con la que medicamentos tales como antibióticos, antiretrovirales y anti tumorales (azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida y capecitabina) entre otros productos (Cuadro II) causan **macrocitosis**. Esta aparece de manera casi invariable en los sujetos que reciben hidroxiurea para tratar síndromes mieloproliferativos; y es un hallazgo común en pacientes tratados con inhibidores de tirosinaquinasa empleados en la terapéutica de pacientes con leucemia mieloide crónica, cáncer gastrointestinal y carcinoma renal avanzado. En estos últimos se ha usado el *sunitinib*, con el cual se ha documentado **macrocitosis** hasta en 50 % de pacientes que lo reciben.

En la aparición de **macrocitosis** por medicamentos se mencionan como factores determinantes el tiempo de exposición y la dosis; en ocasiones se han determinado comorbilidades subyacentes, como deficiencias vitamínicas (folatos, B12, y otras) y cambios en la función tiroidea, en particular hipotiroidismo. Los mecanismos invocados en el aumento del VCM han sido: interferencia con el metabolismo de folatos, como con el empleo de trimetoprim y metotrexate, por lo que durante su uso o al terminar el mismo, se recomienda administrar al paciente un complemento de ácido fólico para evitar la aparición de citopenias que limiten su aplicación y eficacia. Para los anti-metabolitos en general, pero para la hidroxiurea e inhibidores de tirosinaquinasa especialmente, se considera que causa la **macrocitosis**, la interrupción en la integración de las cadenas del DNA por inhibición del metabolismo de folatos o de la síntesis de nucleótidos, inhibición de la DNA-polimerasa y la incorporación de nucleótidos análogos con la aparición de rupturas del DNA. En el caso del *sunitinib* el aumento del VCM se atribuye a la inhibición del receptor c-kit (receptor del factor de crecimiento de las células madre).

De las demás condiciones enumeradas en el Cuadro III, llama la atención la frecuencia del hallazgo de **macrocitosis** en enfermedades premalignas y malignas tanto del tejido hematopoyético como de otra localización (6 al 20 %).

Su aparición se relaciona tanto con cambios intrínsecos en el proceso de proliferación celular como en los mecanismos de maduración y diferenciación, sobre todo en las hemopatías. Pero al igual que para las condiciones reseñadas en párrafos previos, no se puede olvidar que para su instalación pueden concurrir factores tan diversos como son el mal estado nutricional del paciente, comprometido por la enfermedad original; en algunos casos eritropoyesis inefectiva, también hemólisis relacionada con la propia enfermedad, como ocurre en los linfomas, sangrado y la concurrencia de otros estados patológicos independientes de la enfermedad principal, pero que igualmente pueden provocar anemia macrocítica (alcoholismo, hepatopatías, hipo e hipertiroidismo, etc.)

La **macrocitosis** en general, carece de valor en el diagnóstico de los tumores, a excepción de lo que ocurre en los denominados síndromes mielodisplásicos. En estos, con frecuencia la primera clave para su identificación lo constituyen la existencia de anemia y/o la observación en la sangre periférica de una doble población eritrocitaria (eritrocitos macrocíticos en coincidencia con glóbulos rojos normocíticos).

De acuerdo con el Cuadro III, no debe pasar desapercibido el hecho de que en 7 a 23 % de todos los casos de **macrocitosis** no se pudo hallar una explicación o causa identificable. Lo anterior se puede atribuir a la elaboración de una historia clínica

incompleta por falta de cooperación del individuo afectado, desconocimiento del personal de salud de la frecuencia y características de las causas de esta anormalidad y también factores económicos que limitan el estudio del paciente entre otros factores, todo lo cual resalta la importancia de los datos consignados en el multicitado Cuadro III.

De acuerdo con todo lo referido se puede concluir que ante el hallazgo de **macrocitosis**, es muy importante un análisis clínico y paraclínico cuidadoso del paciente tomando en cuenta los

resultados de los estudios prospectivos a que se ha hecho alusión. En aquellos casos en los que no sea posible llegar a una conclusión respecto al origen de la **macrocitosis** debe insistirse en la necesidad de buscar como causa del hallazgo y de acuerdo con la frecuencia mencionada, condiciones tales como el abuso del alcohol y hepatopatías, deficiencias vitamínicas, etc. y en función del cuadro clínico y los demás hallazgos de los estudios rutinarios, el enfoque se dirigirá a las condiciones aquí señaladas.

CUADRO I

VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (VCM)	
Límites normales (femtolitros [fl].- 10 ¹⁵ litros) para algunos grupos étnicos	
EDAD	
Recién nacidos	95 - 121 fl
6 meses - 2 años	70 - 86
12 a 18 años	
Varones	78 - 98
Hembras	78 - 102
> 18 años	78 - 98
MUJERES ADULTAS	
Raza negra	87.4 ± 7.2
Raza blanca	88.9 ± 5.9
HOMBRES ADULTOS	
Negros	87.0 ± 6.9
Blancos	88.0 ± 5.8

CUADRO II

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ANEMIA MACROCÍTICA	
CONDICIÓN CLÍNICA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
A.- Megaloblástica	Trastornos heredados en la síntesis de DNA Anemia megaloblástica con respuesta a tiamina Deficiencia de enzimas del metabolismo de folatos TC II* deficiencia o anormalidades Anemias diseritropoyéticas congénitas Eritroleucemia Drogas y toxinas que interfieren con el metabolismo del DNA (antimetabolitos, alquilantes, hydroxiurea, inhibidores de tirosinaquinasa) Antiviricos (zidovudine) Antibióticos (trimetoprim, lomefloxacino) Anticonvulsivantes (fenitoína) Arsénico Herbicidas, pesticidas (clordano) Anemias nutricionales (deficiencias de folatos y B12)
B.- No Megaloblástica	Reticulocitosis Hepatopatías Postesplenectomía. Anemia aplásica Alcoholismo Hipotiroidismo Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Macrocitosis familiar benigna
C.- Macrocitosis artificiosa	Crioaglutininas Hiperglucemia acentuada

*.- Transcobalamina II

CUADRO III
CAUSAS DE MACROCITOSIS EN ESTUDIOS PROSPECTIVOS

CAUSAS	% DE PACIENTES POR ESTUDIO				
	DAVIDSON (N=20)	BREEDVELD (N=70)	KEENAN (N=80)	SAVAGE (N=300)	MAHMOUD (N=124)
Abuso de alcohol	18	27	36	26	14
Deficiencia vitamínica	13	39 (6%, ambas deficiencias)	16	6	24
B12	8	23	10	5	12
Folatos	5	10	6	1	12
Medicamentos	30	1	—*	37	2
Hepatopatías	16	3	9	6	2
Hemopatías	15	19	14	14	20
Malignidad/premalignidad	15	13	11	6	20
Reticulocitosis	0	6	3	8	—†
Hipotiroidismo	—†	3	6	1	12
No explicable	23	9	28	7	19
* Excluyó pacientes que recibían quimioterapia					
† No valorada.					

Prescripción de fármacos en el adulto mayor

El paciente adulto mayor con frecuencia se encuentra bajo un régimen de “polifarmacia”, es decir tomando muchos medicamentos que con frecuencia están duplicados, son innecesarios o que generan riesgos, y que debido a la intervención simultánea o secuencial de diferentes médicos especialistas en su atención, pasan desapercibidos.

No existe una definición cuantitativa de “polifarmacia”, por lo que es mejor considerar la naturaleza cualitativa de los fármacos en términos de su adecuada prescripción.

Una “prescripción inapropiada” sucede cuando el riesgo potencial de usar determinado fármaco sobrepasa el beneficio potencial del mismo, lo que nos lleva a:

- Efectos adversos
- Toxicidad
- Interacción farmacológica
- No adherencia al tratamiento

Con la finalidad de minimizar la posibilidad de complicaciones durante la prescripción es necesario evaluar los riesgos y beneficios de cada medicamento en el paciente. Idealmente se deberá establecer un diagnóstico y una meta terapéutica, considerar la alternativa de una terapéutica no farmacológica cuando esto sea posible, evitar fármacos que se consideran inapropiados para el adulto mayor y considerar los cambios en la fisiología que ocurren en el adulto mayor.

Se han identificado tres puntos importantes que se deberán tomar en cuenta durante la prescripción de fármacos en el adulto mayor:

1.- Evitar la prescripción de fármacos que generalmente están contraindicados en el adulto mayor porque son inefectivos,

presentan riesgos innecesarios o porque existen fármacos alternativos más seguros, como por ejemplo aquellos que tienen un efecto anticolinérgico y que su depuración se reduce en edad avanzada, incrementando el riesgo de confusión, constipación intestinal y resequead de mucosas, como sucede con los antihistamínicos de primera generación (hidroxizina, ciproheptadina, bromfeniramina prometazina etc.); fármacos para el tratamiento del Parkinson, como el trihexifenidil y la benzotropina, ya que existen mejores alternativas; antiespasmódicos (alcaloides de la belladona, escopolamina, propantelina); antibióticos como la nitrofurantoina que no es efectiva en pacientes con depuración de creatinina menor a 60 ml/min, ya que no se alcanzan concentraciones adecuadas en la orina, además de que pueden generar toxicidad pulmonar; evitar los bloqueadores alfa 1 adrenérgicos (prazosina, terazosina etc.) en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica por su riesgo de producir hipotensión ortostática; evitar los antiarrítmicos clase Ia, Ic y III (amiodarona, flecainide, propafenona etc.) por su toxicidad; la digoxina, a dosis mayores de 0.125 mg al día, ya que no ofrece beneficios adicionales e incrementa el riesgo de toxicidad; sulfunilureas de larga acción como la clorpropamida y la gliburida como tratamiento de la diabetes *mellitus* por el riesgo de hipoglucemia y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, así como el uso de espironolactona a dosis mayores de 25 mg al día, sobre todo si se encuentran bajo tratamiento con inhibidores de la IECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina o suplementos de potasio.

2.- Tomar en cuenta las Interacciones fármaco-enfermedad (fármacos que no se deberán usar en adultos mayores con enfermedades o padecimientos específicos por el efecto combinado y sumatorio que impactan en forma negativa en la balanza riesgo-beneficio), como por ejemplo, evitar en los pacientes

con *delirium* las benzodiazepinas, corticoesteroides y clorpromazina; en aquellos pacientes con historia de síncope evitar bloqueadores alfa 1 adrenérgicos y anticolinérgicos; en pacientes con insuficiencia cardíaca evitar diltiazem y verapamilo, entre otros; en pacientes con insomnio evitar la pseudoefedrina, fenilefrina, teofilina y la cafeína; evitar en los pacientes con Parkinson los antieméticos, como la metoclopramida y casi todos los antipsicóticos, excepto quietapina y clozapina, por su efecto antagonista sobre los receptores dopaminérgicos e incremento de la sintomatología; y en los pacientes con historia de caídas y fracturas evitar anticolinérgicos y benzodiazepinas.

3.- Tratar de evitar las Interacciones farmacológicas que pueden ocurrir por varios mecanismos durante la absorción, unión a proteínas, metabolismo o eliminación, como por ejemplo: anticoagulantes-antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes-antibióticos macrólidos o quinolonas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina-espironolactona o suplementos de potasio, digoxina-amiodarona, teofilina-antibióticos quinolonas, etc.

En este contexto es importante recordar que el estado de salud del adulto mayor es determinante para que tolere medicamentos, ya que ciertos fármacos que son bien tolerados podrían causar efectos adversos durante periodos de infección o deshidratación concomitantes.

Es importante considerar que por las condiciones del paciente con frecuencia el dolor no es tratado adecuadamente.

Los factores de riesgo para efectos adversos, interacciones farmacológicas y no adherencia al tratamiento:

- Prescripción de cuatro o más fármacos
- Uso de medicamentos de alto riesgo, como anticoagulantes (warfarina, acenocumarina) antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, digoxina, agentes psicotrópicos, anticolinérgicos, narcóticos y medicamentos que se excretan por vía renal.
- Egreso reciente del hospital
- Más de seis diagnósticos de enfermedades crónicas activas
- Alteraciones en la visión, audición o cognitivas.

- Disminución del filtrado glomerular (< 50 ml/min)
- Bajo peso corporal o síndrome de “fragilidad”
- Historia de reacciones adversas a fármacos
- Mayores de 85 años
- Poco apoyo familiar o social

Es importante considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier nuevo síntoma, una exacerbación de la enfermedad de fondo, una posible reacción adversa, una interacción farmacológica o una pobre adherencia al tratamiento. De ahí que es importante mantener un alto nivel de sospecha en pacientes con nuevos síntomas o anomalías de laboratorio como:

- Alteraciones en el estado mental, confusión o *delirium*
- Caídas
- Alteraciones en la función vesical, como incontinencia o retención urinaria
- Constipación o diarrea
- Alteraciones electrolíticas con hipercalemia, hiponatremia, hipocalcemia.
- Cambios en la movilidad o nivel de actividad física
- Cambios en las actividades de la rutina diaria
- Diminución en el interés por las cosas que le agradaban
- Pérdida ponderal o cambio en los hábitos de alimentación

Si fallamos en reconocer un nuevo síntoma como una reacción adversa a un fármaco, o a una interacción farmacológica, caemos en el riesgo de prescribir en forma inapropiada más fármacos en lugar de retirar, ajustar, reducir o sustituir el fármaco responsable de la reacción adversa.

La no adherencia al tratamiento está relacionada al número de fármacos que el paciente está recibiendo, así como a la frecuencia de las dosis. La no adherencia puede ser intencional - en donde el paciente deja de ingerir los medicamentos debido a efectos adversos, o no intencional, cuando por las alteraciones físicas propias del adulto mayor (disminución de la agudeza visual, deficiente destreza manual, secuelas neurológicas, pobre apoyo social o familiar entre otras), deja de tomar los medicamentos.

La Clínica del Dolor

El dolor ha acompañado a la humanidad desde que existe, como lo muestran pinturas mesopotámicas, donde se representa la lucha del hombre intentando combatirlo cotidianamente. Por otro lado, importantes culturas dan fe de esta contante e interminable lucha que continua hasta nuestros días.

Inclusive esta presente en el campo teológico, donde se intenta darle un sentido, y en el campo filosófico se le postula como parte necesaria e ineludible de la existencia del hombre superior.

Afortunadamente con los avances científicos, el manejo y tratamiento del dolor han sido tan importantes en los últimos treinta años que en la actualidad se ha llegado a considerar el Quinto Signo Vital; estas consideraciones pretenden evitar en lo posible el que sea subtratado, y adicionalmente propiciar que

mejore la calidad del servicio médico hospitalario y extra-hospitalario, lo que redundaría en la efectividad del tratamiento. Algunos autores promueven la necesidad de considerarlo solamente un Signo sino elevarlo al rango de Enfermedad; pero sin lugar a dudas estos debates continuarán y por lo pronto no existe todavía una conclusión u ordenamiento que nos indique una manera distinta a la actual de entenderlo.

Desde cualquier punto de vista, el Dolor debe ser evaluado y tratado oportunamente y de manera lo mas tempranamente posible, ya que entre las consecuencias reportadas de no ser tratado adecuadamente el dolor agudo, se encuentran: cambios en el sistema inmune, retraso en la recuperación postoperatoria, cambios en las respuestas ante el estrés, aparición de sintomatología vegetativa y posibles cambios permanentes en el sistema nervioso periférico y central, por lo que se infiere que el

mal tratamiento del dolor agudo desencadena un cuadro de dolor crónico difícil de tratar. En el caso de dolor crónico, se observan impactos negativos en la salud global de los pacientes, incluyendo dificultades en el patrón de sueño, en los procesos cognitivos, en la salud mental, estado de ánimo, alteraciones cardiovasculares como consecuencia de eventos neuroendocrinos, en la función sexual y en la calidad de vida. Por otro lado es de importancia mencionar que con el tiempo su fisiopatología se torna más compleja, potencialmente más difícil de tratar y controlar el cuadro consecuente.

Se considera dolor crónico aquel dolor que persiste después de haber trascendido el tiempo normal de curación de una entidad nosológica. En el terreno práctico, esto puede ser entre tres y seis meses. Se ha considerado tres meses como el punto de división más conveniente entre dolor agudo y dolor crónico.

La OMS, en el año 2008, estimó que alrededor del mundo ocurrieron cerca de 7.6 millones de muertes a causa del cáncer (13% de todas las muertes) y con base a proyecciones, se estima que para el año 2030 la cifra sea de 13.1 millones. Más del 70% de muertes suceden en países de estrato socioeconómico bajo a medio y el factor al que es atribuible la mortalidad por cáncer es la elevada incidencia de metástasis. Adicionalmente se reporta que un 75% a 80% presentaron o presentarían dolor en alguna etapa de su enfermedad.

En el campo del paciente con cáncer, es necesario puntualizar que, contra el hábito de relacionar siempre la presencia de un síntoma con la de la enfermedad, el mejor diagnóstico radica en precisar sus causas, analizando el rol que desempeña cada una de ellas y establecer el tratamiento etiológico más preciso. El trabajo clásico de Robert Twycross describe las diferentes causas del dolor y la afirmación de que, aunque estemos atendiendo a enfermos terminales o agónicos, no debemos perder la capacidad racional de establecer un diagnóstico causal, con las únicas limitaciones de las del costo/efectividad y el uso del sentido común en las exploraciones complementarias.

La hipótesis simplista de "más dolor = más enfermedad = más morfina" debe ser cambiada por "más dolor = evaluación y revisión = tratamiento apropiado".

Por otro lado, la innegable transición epidemiológica a nivel mundial y nuestro país no es la excepción, nos lleva a reconocer que nuestra población tiene y seguirá teniendo un número muy alto de adultos mayores, con los consecuentes efectos degenerativos en el sistema orgánico y músculo esquelético que irremediablemente se asocian a múltiples cuadros de dolor crónico de difícil manejo.

El control del dolor, en cualquiera de sus formas y en cualquier edad, debe considerarse prioritario, ya que interfiere muy importantemente en la **calidad de vida**.

Con los sorprendentes avances de la Medicina, se identifican eventos puntuales que participan del comienzo de una sorprendente y fascinante era de progresos médicos y por ende (del desarrollo) en el tratamiento del dolor. Entre los trascendentales avances históricos en el campo del manejo y tratamiento del dolor, destacan:

El invento de la jeringa en 1850 por Gabriel Pravaz y la aplica-

ción local de los opiáceos en 1860s, el invento de la aguja hueca en 1844 por Francys Rynd (1811-1861).

La aguja hipodérmica fue inventada en 1853 por Alexander Wood, médico de Edimburgo, cuya esposa padecía cáncer incurable, precisamente para inyectarle morfina, quien según lo documentado, fue la primera persona en recibir un fármaco por esa vía, pero quien verdaderamente popularizó el método fue el médico francés Charles Gabriel Pravaz (1791-1855): quien diseñó una jeringa, precursora de las actuales, pero con pistón, en el mismo año que Alexander Wood.

Más tarde, Williams Fergusson (1808-1873) la simplificó y luego el fabricante Luer industrializó una forma similar a las usadas en la actualidad.

Por otro lado, la Segunda Guerra Mundial trajo consigo un crecimiento en conocimientos médicos, que permitió importantemente el desarrollo del estudio y tratamiento del dolor, así como el mejor conocimiento y descripción de síndromes dolorosos crónicos.

En la década de los 70s, en diferentes partes del mundo, se comenzaron a formar sociedades para el estudio y tratamiento del dolor. En la ciudad de México, en el año de 1972, se fundó la Primera Clínica del Dolor en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). La segunda clínica fue fundada en 1976, en el Hospital General de México (HGM). Años más tarde, en 1983, se fundó la primera Clínica del Dolor Interdisciplinaria en el Instituto Nacional de Cancerología, participando diferentes especialistas (algólogos, psiquiatras, psicólogos, cirujanos oncológicos, oncólogos médicos, radioterapeutas, neurólogos, radiólogos, anestesiólogos, enfermeras y trabajadores sociales).

Una Clínica del Dolor puede definirse como una unidad especializada en el diagnóstico y tratamiento del dolor, donde médicos con conocimientos específicos y experiencia estudian y valoran, en una amplia dimensión, los problemas de dolor refractario, ya sea agudo o crónico y plantean la mejor estrategia a seguir.

Además de la formación de Centros de Manejo del Dolor, un grupo de médicos visionarios en 1981, conformado por anestesiólogos, ortopedistas, internistas y neurocirujanos, integraron la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD), dedicada a promover el estudio y la enseñanza del dolor y la difusión de esta rama de la medicina actual.

En nuestro país, destacan en el campo de formación de recursos, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y el Hospital General de México (HGM), consideradas escuelas pioneras en la formación de médicos algólogos, la mayoría de ellos con una primera especialidad en anestesiología. Esta formación académica de recursos humanos logró el reconocimiento por la Universidad Nacional de México en el año de 1998. Años más tarde, en el 2010, se introdujo por el INCan el Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Medicina "Manejo Intervencionista del Dolor", dedicado a la instrucción adicional a médicos algólogos en el diagnóstico, manejo, tratamiento y seguimiento de síndromes dolorosos resistentes a tratamientos farmacológicos, haciendo uso de procedimientos y métodos percutáneos mínimamente invasivos. Es pertinente

puntualizar que desde el punto de vista terapéutico, el uso escalonado de los recursos farmacológicos para el tratamiento del dolor, propuesto por la OMS, constituye la piedra angular en el manejo del dolor y se reconoce que el dolor crónico puede asociarse muy importantemente a un origen fisiopatológico multifactorial, que demanda de un manejo multimodal, mismo en el que son entrenados los médicos algólogos.

Los procedimientos intervencionistas se catalogan, según su aplicación, en: diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. En los últimos años la utilidad y desarrollo de técnicas percutáneas (procedimientos intervencionistas), ha incrementado de manera muy consistente el arsenal clínico-terapéutico en el campo de la algología intervencionista. Los objetivos del manejo intervencionista del dolor son: aliviar y reducir el dolor, mejorar la calidad general de vida a través de técnicas mínimamente invasivas, reintegrar al paciente a sus actividades cotidianas con rapidez y minimizar la dependencia al uso de los medicamentos.

Acorde con la Sociedad Americana de Médicos Intervencionistas en Dolor (ASIPP), el manejo intervencionista del dolor es “Una disciplina de la medicina dedicada al diagnóstico y tratamiento del dolor y sus desórdenes relacionados”

El desarrollo del intervencionismo percutáneo ha permitido contar con métodos para efectuar: neurólisis química de plexos, ganglios y/o nervios del sistema nervioso simpático encargados de la transmisión de dolor visceral, ablación por radiofrecuencia de estructuras nerviosas tanto en territorio somático como en el simpático, así como la inyección percutánea de polimetilmetacrilato en tejido óseo para disminuir el dolor y reforzar la biomecánica en estructuras óseas, entre muchas otras alternativas de procedimientos intervencionistas, que por otra parte se consideran homólogos de un importante número de tratamientos quirúrgicos a cielo abierto.

Indicaciones del manejo intervencionista del dolor:

- ▶ Alivio inadecuado del dolor con analgésicos orales
- ▶ Dolor mediado por el sistema periférico
- ▶ Mala respuesta a otros tratamientos
- ▶ Efectos colaterales excesivos de los fármacos
- ▶ Imposibilidad de medicación oral
- ▶ Limitaciones en la disponibilidad de opioides
- ▶ Dificultad para el manejo intradomiciliario
- ▶ Rechazo del paciente al programa farmacológico

Por estas razones y por el vertiginoso avance y desarrollo en el campo de la biotecnología en medicina, a los que se suman recientes informes basados en evidencias que sugieren un efecto inmunosupresor por la administración de morfina, se

considera el manejo Intervencionista del Dolor como una disciplina promisoría en el manejo multimodal del dolor crónico de origen multifactorial.

En el marco asistencial, académico y regulatorio de la práctica de la Algología, el avance ha sido también muy importante y trascendente, particularmente por la creación del Consejo Mexicano de Algología (CONMEAL) en el año 2011, lo que representa por sí mismo un avance para la práctica de la Algología a nivel institucional y en la práctica privada en todo el territorio mexicano.

A todo lo anterior se suma al ejercicio clínico de esta rama de la salud, la modificación a la Ley General de Salud publicada en el Diario Oficial de la Federación el 05 de Enero del 2009 referente a la integración y reforma a la Ley de Cuidados Paliativos, estipulando lo siguiente:

En el artículo 27, fracción III: Los mexicanos tienen derecho a la atención médica integral que comprende actividades preventivas, curativas, paliativas y de rehabilitación, incluyendo la atención de urgencias.

El artículo 33, fracción IV menciona que la atención médica paliativa se entiende como: Aquellas medidas que incluyen el cuidado integral para preservar la calidad de vida del paciente, a través de la prevención, tratamiento y control del dolor, y otros síntomas físicos y emocionales por parte de un equipo profesional multidisciplinario

Se ha propuesto también que los pacientes en situación terminal tienen derecho a solicitar al médico que le administre medidas que mitiguen o controlen el dolor.

Por lo anterior y basados en la legislatura nacional y el marco internacional, es imperativo impulsar la formación y difusión de esta disciplina de la medicina que definitivamente cuenta con personal de salud capacitado en el diagnóstico y tratamiento de los diferentes síndromes dolorosos, independientemente de si la causa desencadenante tiene o no la posibilidad de curación. Los objetivos y las medidas terapéuticas se deben ir adaptando a las diferentes situaciones, teniendo en cuenta que han de ser compatibles y no antagonicos.

Finalmente cabe puntualizar que estos enfermos ya demandan (en número) mayor cantidad de servicios enfocados al manejo de las comorbilidades y del dolor asociado a dichas enfermedades crónicas, las por otro lado generalmente se asocian a la disminución de la respuesta inmune.



Mesa Directiva 2013 - 2014		<i>Editor</i> Dr. Juan Urrusti Sanz
Dr. Enrique Ruelas Barajas <i>Presidente</i>	Dr. Enrique Graue Wiechers <i>Vicepresidente</i>	<i>Diseño y Formación</i> Luis Roberto Vidal Gómez
Dr. Javier Mancilla Ramírez <i>Secretario General</i>	Dr. Germán E. Fajardo Dolci <i>Tesorero</i>	<i>Impresión y Difusión</i> Germán Herrera Plata
Dra. Elsa Sarti Gutiérrez <i>Secretaria Adjunta</i>		<i>Asistente Editorial</i> Enedina Cruz Jaimes
R.04-2007-062510263000-106		

Boletín
I.C.T.
2013
Vol. XXII
No. 3