

REALIDADES EPIDEMIOLÓGICAS EN LOS PAÍSES QUE CONFORMAN UNIMEGyF

Benjamín Abarca Buján (Moderador)

Presidente de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

La mesa del Foro Iberoamericano de este XVIII Congreso Nacional y XII Internacional de Medicina General y de Familia pretende, a partir de datos aportados por los representantes de las nueve sociedades científicas iberoamericanas que nos acompañan en esta edición, realizar un análisis epidemiológico comparativo de los sistemas de salud de los países participantes. A través de la intervención de dos discusores realizaremos en esta sesión congresual un

análisis crítico de los datos aportados.

Además, en una segunda parte del Foro presentaremos el portal de formación médica diseñado por Saned tras un acuerdo con la SEMG y la Unión Iberoamericana de Médicos Generales y de Familia (UNIMEGyF), que bajo el nombre de El Médico Interactivo Iberoamericano se erige como una herramienta de gran utilidad que presenta tres secciones: formativa, de consultas y de información.

■ INNOVACIONES TERAPÉUTICAS EN ...

CON LA COLABORACIÓN DE BIOIBÉRICA

ARTROSIS. LA COMBINACIÓN DE FÁRMACOS: UNA REALIDAD TERAPÉUTICA

Josep Vergés Milano

Farmacólogo clínico. Director Médico de Bioibérica

La artrosis es la enfermedad articular más frecuente. En nuestro país constituye la causa más importante de discapacidad entre las personas mayores. La prevalencia de la artrosis asintomática en la población española es de alrededor del 43%, siendo mayor en mujeres (52%) que en hombres (29%) (Alonso 2000).

La terapéutica de la artrosis es un proceso complejo que se encuentra en continua revisión. Los objetivos del manejo integral de esta enfermedad incluyen medidas no medicamentosas, correctamente empleadas, y tratamiento farmacológico. Éste último es el campo terapéutico donde existen más interrogantes.

Hasta hace relativamente poco, el tratamiento de la artrosis se basaba en la administración de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que mejoran de forma rápida los síntomas dolorosos, pero no son capaces de modificar la evolución de la enfermedad, ya que los síntomas reaparecen tras la supresión del tratamiento. Además, no están exentos de problemas de seguridad (gastrointestinales, cardiovasculares, hepáticos y renales, entre otros) y pueden presentar problemas de interacciones con otros medicamentos. En los últimos años se ha demostrado que algunos compuestos pueden producir efectos beneficiosos

sobre el cartílago articular. Son los fármacos de acción sintomática lenta o SYSADOA (acrónimo del inglés *Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis*) que presentan una eficacia global parecida a los AINE, pero su efecto tarda más en alcanzarse y persiste durante algunos meses después de la supresión del tratamiento (Lequesne 1994). En este grupo se incluyen fármacos como el ácido hialurónico por vía intrarticular y el condroitín sulfato y el sulfato de glucosamina por vía oral. Todos ellos forman parte de la matriz del cartílago, y presentan la ventaja de una mayor seguridad que los AINE.

Las guías nacionales (Alonso 2005) e internacionales avalan y recomiendan el uso de estos productos en el tratamiento sintomático de la artrosis. Concretamente, en las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Reumatología (EULAR) para el tratamiento de la artrosis de rodilla, se atribuye al condroitín sulfato un efecto elevado (dentro del rango 1,23 – 1,50, considerando un efecto superior a 0,8 como elevado) (Jordan 2003). En estas guías también se constata el nivel de eficacia y seguridad del producto, al que se incluye dentro de la categoría 1A de mayor evidencia científica, con un grado de recomendación A, también el más elevado. Además, las últimas guías publicadas de la Sociedad Internacional de Investigación en Artrosis (OARSI) recomiendan el condroitín sulfato como el segundo tratamiento más efectivo para el manejo de la artrosis moderada (nivel de evidencia 1A) (Zhang 2007, Zhang 2008, Zhang 2010).

Distintos ensayos clínicos y meta-análisis demuestran la eficacia y seguridad de condroitín sulfato y glucosamina en el tratamiento de la artrosis (McAlindon 2000, Leeb 2000, Richy 2003, Lee 2010 y Hochberg 2010), tanto a nivel de efecto sintomático, como datos que sugieren que pueden retrasar la progresión de la enfermedad artrósica, por lo que han sido denominados genéricamente como agentes condroprotectores o S/DMOAD (*Structure Disease Modifying Osteoarthritis Drugs*).

Por tanto, dado que el condroitín sulfato y la glucosamina se utilizan en la práctica clínica habitual,

nos planteamos que podría ser de interés evaluar el efecto sinérgico de ambos productos al administrarlos conjuntamente.

Así, resultados obtenidos de distintos estudios realizados con la combinación a nivel de investigación básica han demostrado un efecto sinérgico del condroitín sulfato y la glucosamina en condrocitos (Calamia 2010), así como una inhibición de la actividad resortiva del hueso subcondral (Tat 2007), y un efecto antiinflamatorio y anticatabólico sobre la membrana sinovial (Canapp 1999, McCarty 2000). Por tanto, se puede afirmar que la combinación actúa en las tres estructuras de la articulación.

Estos datos obtenidos a nivel de investigación básica o preclínica, han sido también confirmados a nivel clínico. Concretamente, cuatro ensayos clínicos randomizados, doble ciego y controlados con placebo han demostrado la eficacia clínica de la combinación a nivel sintomático (reducción del dolor y mejoría de la función) y estructural (efecto modificador: reducción de la pérdida del espacio articular), en pacientes artrósicos (Leffler 1999, Das 2000, Rai 2004, Clegg 2006).

De especial interés es el estudio publicado en el *New England Journal of Medicine*, dado que se trata de un ensayo clínico realizado por el National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos en 1583 pacientes con artrosis de rodilla (Clegg 2006). Se comparó el efecto de cinco tratamientos (500 mg de glucosamina 3 veces al día; 400 mg de condroitín sulfato 3 veces al día; 200 mg de celecoxib al día; 500 mg de glucosamina + 400 mg de condroitín sulfato 3 veces al día; placebo) sobre la reducción del dolor durante 6 meses. Al analizar el grupo de pacientes con dolor moderado a grave, se encontró que la administración conjunta de condroitín sulfato + glucosamina, disminuía significativamente el dolor respecto a placebo (79,2% vs. 54,3%, $p=0,002$) en pacientes afectados de artrosis de rodilla; esta respuesta fue un 10% superior a la del control positivo (celecoxib). Es importante resaltar que, en este grupo de pacientes tratados con la combinación de ambos principios activos, también se obtuvieron resultados

estadísticamente significativos por lo que se refiere al Índice OMERACT-OARSI (75,0% vs. 48,6%, $p=0,001$), a la puntuación WOMAC Capacidad funcional ($614,2 \pm 352,5$ vs. $769,1 \pm 434,9$, $p=0,008$) y a distintos índices que medían el dolor, tales como: 50% de reducción en la puntuación WOMAC Dolor (52,8% vs. 32,9%, $p=0,02$), la puntuación WOMAC Dolor ($164,5 \pm 100,0$ vs. $218,6 \pm 132,9$, $p=0,009$) y la puntuación HAQ (<Health Assessment Questionnaire>) Dolor ($37,3 \pm 24,7$ vs. $48,7 \pm 27,2$, $p=0,03$).

Fruto de toda esta investigación básica y clínica, la Agencia Española del Medicamento ha aprobado recientemente la asociación de condroitín sulfato y glucosamina de Bioibérica Farma, fármaco indicado en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla en pacientes con dolor de moderado a grave.

REFERENCIAS

- Alonso A, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL et al. Manual S.E.R. de las enfermedades reumáticas. Sociedad española de Reumatología. 3ª ed. 2000. p. 464.
- Alonso A, et al. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Primer documento del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. Reumatología Clínica. 2005; 1(1):38-48.
- Calamia V, et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:R138.
- Canapp SO, McLaughlin RM, Hoskinson JJ, Roush JK, Butine MD. Scintigraphic evaluation of dogs with acute synovitis after treatment with glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate. AJVR 1999;60(12):1552-1557
- Clegg DO, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006, 23; 354 (8): 795-808.
- Das A, et al. Efficacy of a combination of FCHG49TM glucosamine hydrochloride, TRH122TM low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2000, 8: 343-350.
- Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year. Osteoarthritis Cartilage, 2010; 18: S28eS31
- Jordan K.M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidenced based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003; 62:1145-55.
- Lee YH, Woo J-H, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. Rheumatol Int (2010) 30:357-363
- Leeb BF, et al. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol. 2000 Jan;27(1):205-11.
- Leffler C, et al. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Military Medicine 1999, 164, 2: 85-91.
- Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, Altman R. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. J Rheumatol 1994; 21 (Supl 41): 65-71.
- McAlindon TE, et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA. 2000 Mar 15; 283(11):1469-75.
- McCarty MF, Russell AL, Seed MP. Sulfated glycosaminoglycans and glucosamine may synergize in promoting synovial hyaluronic acid synthesis. Medical Hypotheses 2000;54(5):798-802
- Rai J, et al. Efficacy of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in the progression of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled, double blind study. Bull PGI 2004, 38: 18-22.
- Richey F, et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. Arch Intern Med. 2003 Jul 14;163(13):1514-22.
- Tat SK, Pelletier JP, Verges J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, Lavigne M, Martel-Pelletier J. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. Arthritis Res Ther., 2007 Nov 9; 9(6): R117.
- Zhang W et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage, 2008; 16: 137-162.

- Zhang W, Moskowitz RW. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence activity. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007; 15: 981- 999.

- Zhang W, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010 Apr;18(4):476-99. Epub 2010 Feb 11.

Artrosis en la Atención Primaria

Juan Antonio Martín Jiménez

Médico general y de familia. Centro de Salud Buenavista. Toledo

La artrosis es la enfermedad reumática más frecuente y, como está muy relacionada con el envejecimiento, su importancia es cada vez mayor a medida que aumenta la esperanza de vida de la población. En España afecta aproximadamente a 7 millones de personas, de las que más del 80% son atendidas en Atención Primaria.

Una parte importante del éxito en el tratamiento de la artrosis radica en su correcto diagnóstico, descartando acertadamente otras causas de dolor y de afectación articular. El problema es que cuando se realiza el diagnóstico la artrosis suele estar avanzada, por lo que las medidas correctoras solo pueden detener o hacer más lento el deterioro articular.

Los objetivos en el tratamiento de la artrosis deben ser: 1) aliviar el dolor, 2) mantener la capacidad funcional y la movilidad de la articulación, 3) retrasar la evolución de la enfermedad y 4) minimizar la probabilidad de efectos secundarios.

De acuerdo con estos objetivos, el manejo de los pacientes con artrosis tiene dos aspectos importantes: el tratamiento sintomático que persigue aliviar el dolor y el tratamiento modificador de la enfermedad que pretende reducir la progresión de las lesiones articulares.

Es importante tener en cuenta la satisfacción de los pacientes con el tratamiento y la evolución de su enfermedad. Para ello existen cuestionarios (WOMAC, Índice de Lequesne, etc.), que son de

utilidad para valorar la necesidad de modificar o mantener las medidas terapéuticas que hayamos iniciado.

Al comenzar el tratamiento de la artrosis, y durante toda su evolución, deben utilizarse las medidas no farmacológicas, que han demostrado ser eficaces si se usan de forma individualizada y constante pero que son olvidadas o minusvaloradas con excesiva frecuencia tanto por el paciente como por el médico. Las medidas no farmacológicas que han demostrado una mayor utilidad son: 1) educación del paciente (factores de riesgo e higiene postural), 2) descarga articular (incluida la pérdida de peso si es necesaria), 3) ejercicio físico individualizado y 4) fisioterapia.

Los SYSADOA (*Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis*), condroitín sulfato, glucosamina, diacereina y ácido hialurónico son fármacos seguros y bien tolerados que presentan menos efectos secundarios y menos interacciones que los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Han demostrado que son fármacos condroprotectores, porque preservan la degradación del cartílago, y modificadores de la enfermedad o DMOAD (*Disease Modifying OsteoArthritis Drugs*) porque retrasan la evolución de las lesiones articulares de la artrosis.

Destacan entre ellos el condroitín sulfato, el sulfato de glucosamina y la diacereina, por su seguridad,

Condroitín sulfato	Grado de la recomendación
Disminuye el dolor y mejora la movilidad	A
Reduce la necesidad de analgésicos y AINE	A
Puede controlar la progresión de la artrosis	A

Figura 1.
Beneficios del condroitín sulfato en la artrosis, según la SER

su capacidad para inhibir las moléculas proinflamatorias, y su efecto analgésico añadido a medio y largo plazo.

Los SYSADOA deben utilizarse en artrosis iniciales (grado I o II) y durante varios meses. Al principio pueden asociarse a analgésicos de acción rápida. Si son efectivos pueden mantenerse en pauta continua, incluso años si el paciente lo acepta y

valora su eficacia. En caso necesario, parece ser más efectiva la asociación de condroitín sulfato y glucosamina.

Cada vez más guías terapéuticas, tanto nacionales (SER, SEMG, SEMERGEN, semFYC, SECOT...), como internacionales (EULAR, OARSI...), consideran que los SYSADOA son fármacos modificadores de la enfermedad y proponen abordar el tratamiento de la artrosis de forma más racional, actuando no solo en los síntomas de la enfermedad, sino también en su proceso evolutivo.

Aún existen controversias en la utilización de los SYSADOA/DMOAD, que intentaremos resolver, para beneficio de nuestros pacientes, en la Mesa de "Innovaciones terapéuticas en... Artrosis. La combinación de fármacos: una realidad terapéutica", que se celebra en Vigo el 19 de mayo, en este XVIII Congreso Nacional y XII Congreso Internacional de Medicina General y de Familia.

INNOVACIONES TERAPÉUTICAS EN...

CON LA COLABORACIÓN DE LABORATORIOS SERVIER

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: TRATAMIENTO DE LA ANGINA ESTABLE

Nuevas estrategias en el tratamiento de la angina estable

José Ramón González Juanatey

Servicio de Cardiología y UCC. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

La angina de esfuerzo estable, también denominada angina crónica estable, constituye la expresión clínica habitual de los síndromes coronarios crónicos. Su prevalencia es relativamente elevada y su influencia sobre el pronóstico de los pacientes viene determinada por los episodios anginosos y la incapacidad funcional que condicionan, así como la gravedad y extensión de la isquemia.

La estrategia terapéutica de pacientes con angina estable incluyen los cambios en el estilo de vida, control de factores de riesgo cardiovascular, alivio sintomático de la angina y la identificación de pacientes que pueden beneficiarse de una estrategia de reperfusión miocárdica percutánea o quirúrgica.

Las guías de práctica clínica de angina estable establecen que, en ausencia de contraindicaciones

formales, los betabloqueantes, nitratos y calcioantagonistas dihidropiridínicos constituyen los tres grupos farmacológicos básicos en el alivio sintomático de los pacientes con angina. En los pacientes con contraindicaciones o intolerancia a los betabloqueantes pueden emplearse calcioantagonistas bradicardizantes. La reducción del consumo miocárdico de oxígeno y, en menor medida, la vasodilatación coronaria son las bases fisiopatológicas que justifican la mejora de la isquemia/angina inducidas por estos compuestos en pacientes con angina de esfuerzo estable.

La introducción de la ivabradina, inhibidor selectivo de la corriente If del nódulo sinusal, permite una reducción en exclusiva de la frecuencia cardíaca que

ha demostrado mejorar la situación clínica de los pacientes, así como su carga de isquemia silenciosa, tanto en monoterapia como en asociación con antianginosos clásicos, en particular betabloqueantes. Los resultados de grandes ensayos clínicos llevados a cabo con este compuesto (Estudios BIUTIFULL en pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción cardíaca y los del SHIFT en pacientes con insuficiencia cardíaca) representan un gran apoyo para la utilización del fármaco en pacientes con angina crónica estable ya que, además de su eficacia antiisquémica y perfil de seguridad similar a placebo, el tratamiento con este compuesto se acompaña de beneficio pronóstico al menos en los pacientes con cardiopatías más evolucionadas.

Angina estable, “la hija pobre de la cardiopatía isquémica”

Vicente Palomo Sanz

Médico general y de familia. Centro de Salud Torrelaguna. Madrid

La angina de pecho estable es un síndrome clínico frecuente, en ocasiones incapacitante, caracterizado por malestar en el pecho, las mandíbulas, los hombros, la espalda o los brazos, que aparece con el ejercicio o el estrés emocional y remite con el descanso o la administración de nitroglicerina. Esta es la definición que se da en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de la angina estable, y ha permanecido prácticamente sin modificaciones desde la década de los ochenta.

La angina estable es una forma común de presentación de la cardiopatía isquémica crónica sintomática y un problema muy frecuente en el mundo desarrollado. Resulta la manifestación inicial de la enfermedad coronaria en prácticamente la mitad de los pacientes afectados. Sin embargo, esta entidad no ha recibido en los últimos años la misma atención que las formas clínicas del síndrome coronario agudo (SCA), tanto en el aspecto fisiopatológico como en el epidemiológico y el

terapéutico. Este menor interés por la angina estable es atribuible a, por un lado, el menor avance en el conocimiento de sus mecanismos y su tratamiento respecto al SCA; por otro, a las dificultades que conlleva su investigación, ya que es difícil el desarrollo de definiciones claras y la cuantificación de sus parámetros, y que generalmente se trata de pacientes no hospitalizados y, finalmente, a la inadecuada percepción de que tiene menor importancia, ya que su pronóstico es más favorable que el del SCA.

El estudio de la prevalencia de la angina estable como método de estimación de la prevalencia de enfermedad coronaria ha recibido menor atención, en gran parte debido a la dificultad que supone obtener formas de medición fiables y válidas. Esta dificultad se debe a que el diagnóstico de la angina crónica se establece sobre bases clínicas fundamentalmente, por lo que está sometido a un grado importante de subjetividad. No hay datos objetivos que puedan sustituir a

la evaluación de la historia clínica, lo que origina problemas para determinar con exactitud su incidencia y su prevalencia y explica la variabilidad observada entre diferentes estudios. Se estima una prevalencia de angina estable en Europa que oscila entre el 2 y el 4%. La incidencia anual se estima del 0,5% de la población de más de 40 años de los países de la Europa occidental, pero con marcadas variaciones geográficas. En España, los principales datos sobre el impacto de la angina estable proceden de los estudios PANES y REGICOR. La prevalencia de angina en la población española de 45 a 74 años fue del 7,5% (el 7,3% de los varones y el 7,7% de las mujeres). Al estratificar por edad (45-54, 55-64 y 65-74 años), esta prevalencia fue del 5,3, el 7,9 y el 8% de los varones y el 6,4, el 7,1 y el 8,8% de las mujeres. Las mayores prevalencias correspondieron a Islas Baleares (11,4%), Comunidad Valenciana, Andalucía, Galicia y Asturias y las menores al País Vasco (3,1%), Navarra y Extremadura. El análisis de las tendencias generales de la prevalencia indica una disminución en la prevalencia de la angina estable en las últimas décadas, pero la cantidad de pacientes visitados en las consultas con cardiopatía isquémica crónica tiende a aumentar, no a disminuir, lo que nos lleva a pensar que, aunque la incidencia de angina de pecho en el mundo occidental tiende a disminuir por efecto de las actividades de prevención primaria, los afectos de enfermedad coronaria viven más años, lo que ocasiona este elevado número de visitas en la consulta.

El concepto de estabilidad que caracteriza esta forma crónica de isquemia implica *per se* un buen pronóstico a corto o medio plazo, en contraposición a la incertidumbre en la evolución de las formas de angina inestable. La característica diferencial entre ambas formas de isquemia es clínica: la angina inestable es la de creciente comienzo, de reposo, prolongada o progresiva, mientras que la angina estable es predecible, sin variación en el tiempo y autolimitada cuando disminuye el consumo de oxígeno del miocardio. Respecto al pronóstico, se

ha observado en diferentes estudios que con angina de pecho crónica estable diagnosticada por el médico, el riesgo absoluto de infarto de miocardio no fatal fue del 16% en 5 años y la mortalidad de cualquier causa se incrementaba casi el doble.

El diagnóstico de la angina crónica estable es clínico, pero exige la demostración de isquemia miocárdica por algún método objetivo: alteraciones electrocardiográficas durante la angina o isquemia miocárdica en alguna prueba de estrés, con o sin imagen, como pueden ser la ergometría convencional, la ecocardiografía de estrés, los estudios con isótopos o la resonancia magnética. Por otra parte, en la mayoría de los casos, aunque no en todos, la angina crónica se asocia a lesiones estenóticas graves de las arterias epicárdicas, que limitan el flujo coronario y explican que la característica principal de este tipo de angina sea su aparición con actividades que aumentan el consumo de oxígeno de miocardio, como el ejercicio, el estrés emocional, la taquicardia o el aumento de la presión arterial.

Las medidas de prevención secundaria, el tratamiento antiisquémico y la revascularización miocárdica constituyen los pilares básicos para el tratamiento de la isquemia miocárdica crónica, con o sin angina, y además no son formas de tratamiento excluyentes, sino complementarias. El tratamiento médico para controlar la isquemia incluye bloqueadores beta, antagonistas del calcio, nitratos, inhibidores de los canales de potasio (nicorandil), inhibidores de la corriente I_f (ivabradina) e inhibidores de la corriente lenta del sodio (ranolazina). Todavía se considera que los bloqueadores beta son la primera opción terapéutica, aunque la información obtenida en ensayos clínicos contemporáneos indica un beneficio a favor del empleo de los nuevos fármacos antiisquémicos en un grupo amplio de pacientes. La revascularización es actualmente objeto de controversia, pero aún debe considerarse en pacientes con isquemia no controlada a pesar del tratamiento médico óptimo, así como en pacientes en alto riesgo con lesiones adecuadas para revascularización.

INNOVACIONES TERAPÉUTICAS EN...

CON LA COLABORACIÓN DE GRÜNENTHAL

DOLOR NEUROPÁTICO

Un nuevo enfoque terapéutico para la en neuralgia postherpética

José Manuel Cucalón Arenal

Médico general y de familia. Centro de Salud Híjar. Zaragoza

Durante siglos los médicos hemos batallado en el campo del tratamiento del dolor como síntoma principal en nuestros desvelos por el paciente. Muchos han sido los avances en el campo analgésico que han propiciado un más que aceptable adelanto en el combate contra este síntoma desesperante para nuestros pacientes. La aparición de los opioides ha supuesto un avance de primera magnitud en este campo. Pero debemos reconocer que en el control del dolor neuropático nuestros éxitos son todavía mejorables. Muchas enfermedades cursan con este tipo de dolor y es a base de asociaciones de fármacos de diferentes grupos terapéuticos que conseguimos mejorar al paciente. Una de estas enfermedades, emblema del dolor neuropático por excelencia, es la neuralgia postherpética. Durante años nos hemos enfrentado a los dolores lancinantes, quemantes, punzantes que la infección por H. zóster causaba en diferentes territorios metaméricos de la anatomía humana. Los analgésicos se han demostrado incapaces de controlar estos síntomas y de la mano de los antiepilépticos/antidepresivos hemos mejorado su control.

Desde hace 1 año aparece en el mercado una nueva arma terapéutica en forma tópica (parche) que está mejorando los registros de control de este dolor. Al tratarse, la neuralgia postherpética, de un dolor muy localizado, nos permite tratarlo de manera local. La composición a base de lidocaína, anestésico nada desconocido por nosotros, que actúa no de forma sistémica, sino local, eludiendo los efectos centrales, nos permite actuar sobre los mecanismos fisiopatológicos más íntimos como es la bomba de sodio/potasio (bloqueo selectivo de la bomba de sodio) en la fibras de transmisión nociceptiva de la piel. En los diferentes estudios realizados mejora el perfil del control del dolor en comparación con fármacos de primera línea terapéutica por lo que su aportación es esperanzadora.

En esta presentación se repasan sus cualidades tanto fisiológicas como terapéuticas así como los estudios de comparación con fármacos de referencia en este tipo de dolor. Creemos que se ha puesto un granito más en la balanza del control sintomático del dolor neuropático. El tiempo nos revelará de lo que es capaz.

Dolor neuropático en el cenit del siglo XXI

Juana Sánchez Jiménez

Médica general y de familia. Centro de Salud Berja. Distrito AP Poniente. Almería

El dolor se define como una percepción desagradable que tiene existencia verdadera para la persona que lo experimenta, es por tanto de naturaleza subjetiva y puede existir en ausencia de lesión hística.

Es el síntoma de consulta más frecuente en Atención Primaria, considerado actualmente como la 5ª constante, es universal como bien expresa nuestro sabio refranero: "lo padece el rey, el Papa y el que no

lleva capa"; y el dolor crónico se considera como un síndrome con entidad propia.

Existen numerosas evidencias científicas de que el dolor se trata de forma insuficiente, olvidando que es un derecho de la persona, es un deber del profesional y es una negligencia no aliviarlo.

El dolor neuropático (DN) se define como consecuencia de una disfunción del sistema nervioso central o periférico y se puede clasificar en 3 grandes categorías: DN periférico: las alteraciones se originan en el sistema nervioso periférico (SNP); DN central (DNC), en el que la lesión o disfunción primaria se localiza en el sistema nervioso central (SNC), y dolor simpático (DS), cuyo origen está en la alteración del sistema nervioso simpático (SNS).

Se trata de un dolor crónico, que puede disminuir de un modo muy importante la calidad de vida del paciente y que reúne ciertas características especiales como la presencia de síntomas espontáneos, parestesias, disestesias y de síntomas provocados como la hiperalgesia, la alodinia y la hiperpatia.

Entre los cuadros clínicos más frecuentes se encuentran la neuralgia del trigémino, la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética, los síndromes de dolor central tras ictus y las radiculopatías. Constituye uno de los dolores de más difícil manejo.

Es un síntoma con una alta prevalencia, que está provocando un aumento de la demanda tanto en Atención Primaria como en las consultas hospitalarias. En España se calcula que la prevalencia del dolor neuropático es de aproximadamente el 40% de los casos de dolor crónico, estando presente en un 10% de pacientes con dolor de espalda. Este tipo de dolor es generalmente grave, de gran intensidad y a veces de comienzo tardío respecto a la lesión.

Muchos de estos pacientes terminan en las unidades de dolor, dada la refractariedad a los tratamientos analgésicos convencionales.

Es necesario comprender que en el tratamiento del DN resulta difícil alcanzar el equilibrio entre un alivio suficiente del dolor (= analgesia) y la tolerabilidad de la medicación, teniéndose que abordar la existencia de un equilibrio entre analgesia y nivel de efectos adversos.

Repasando la fisiopatología de la nocicepción, ésta comienza cuando las fibras A δ o C de los receptores periféricos responden a un estímulo y transmiten esta información a través de los ganglios de las raíces posteriores hasta la médula espinal. Estas fibras pueden ser activadas a través de una gran cantidad de sustancias químicas de daño tisular e inflamación (prostaglandinas, citocinas, bradicinina, histamina, radicales libres, protones, purinas etc.).

Las señales nociceptivas son procesadas en la médula espinal por las neuronas del asta posterior. En ésta hay interneuronas inhibitorias, cuyo principal neurotransmisor es el ácido gammaaminobutírico (GABA). Las neuronas sensitivas del asta posterior responden a la sustancia P y a otros aminoácidos excitatorios como el aspartato y el glutamato, liberados en las terminales de las fibras aferentes. Estas neuronas proyectan vía ascendente hasta el tálamo, mientras que otras neuronas supraespinales localizadas en el tronco del encéfalo proyectan vía descendente hasta las astas dorsales de la médula espinal para modular la transmisión ascendente. Estas neuronas son principalmente noradrenérgicas y ejercen una acción inhibitoria.

La percepción del dolor se produce sólo cuando la señal propioceptiva se transmite desde el tálamo hasta las cortezas somatosensoriales y cingular anterior y a la amígdala. Mientras que la corteza somatosensorial es responsable de la sensación del dolor, las otras regiones son las que marcan la experiencia subjetiva de éste. Este circuito córtico-límbico-talámico es muy complejo e individualizado, lo que explica la gran variabilidad de la experiencia humana del dolor.

Para comprender la complejidad del abordaje del DN es importante conocer la fisiopatología y los mecanismos bioquímicos observados en el dolor neuropático, a este respecto se describen 4 mecanismos involucrados:

1. Alteraciones de la despolarización: "sensibilización periférica".
2. Alteraciones en la liberación de neurotransmisores: "sensibilización central"
3. Reorganización central de las vías aferentes

4. Pérdida de los mecanismos inhibitorios

De este conocimiento fisiopatológico se han identificado distintas dianas terapéuticas sobre las que actuar: canales de sodio voltaje dependiente, canales de calcio dependientes de voltaje, canales de potasio, receptores GABA, canales marcapasos, receptores NMDA y otros receptores glutamato, receptores purinérgicos, receptores vaniloideos, receptores cannabinoideos, sistema opioide.

El abordaje terapéutico del DN mediante fármacos antidepresivos, anestésicos locales y antiepilépticos forma parte de la actual medicina basada en la evidencia.

El tratamiento del DN debe iniciarse en forma de monoterapia, pero, frente a la respuesta parcial a la

monoterapia, se pueden proponer tratamientos combinados, por lo que es importante utilizar fármacos con mecanismos de acción complementarios.

La carga que el dolor impone a los individuos y los costes enormes que como resultado debe soportar la sociedad demuestran claramente la necesidad de un pensamiento colectivo para impulsar el proceso de toma de decisiones.

Se requiere una amplia perspectiva estratégica basada en la evidencia que relacione efectividad (incluyendo tolerancia), eficiencia y equidad, a fin de establecer cuál es la mejor manera de proveer servicios y distribuir racionalmente los recursos de una forma multidisciplinar.

INNOVACIONES TERAPÉUTICAS EN...

CON LA COLABORACIÓN DE LABORATORIOS SERVIER

DEPRESIÓN: LA RESINCRONIZACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS, UN ENFOQUE TERAPÉUTICO INNOVADOR

Agomelatina: una alternativa diferente en el tratamiento de la depresión

Fernando Cañas de Paz

Psiquiatra. Hospital Dr. R. Lafora. Madrid

Un porcentaje importante de pacientes con depresión no descansa bien, presenta un bajo nivel de energía por la mañana o les cuesta acabar el día. Esto les sucede porque sus ritmos circadianos están alterados.

Agomelatina es un antidepresivo caracterizado por un mecanismo de acción innovador y tiene un perfil de acción clínica único y diferente de cualquier otro tratamiento de los disponibles en la actualidad. Su eficacia antidepresiva se observa sea cual sea el perfil del paciente deprimido, aparece ya en los

primeros días de tratamiento y aumenta de forma progresiva, sin cambios bruscos.

Desde la primera semana, agomelatina muestra una eficacia superior frente a otros antidepresivos en síntomas como la calidad del sueño, la alerta diurna y la sensación de bienestar. Esta eficacia aumenta semana a semana durante el tratamiento en todos los síntomas característicos de la depresión: el estado de ánimo, la apatía, el sentimiento de culpa, la falta de energía y la ansiedad. Y aún más, la recuperación de la actividad normal, las ganas de hacer

actividades, de volver al trabajo, de recuperar su vida social y familiar. Es decir, una mejora definitiva en todas las áreas, tanto en la emocional, como en la funcional y social.

Al mismo tiempo, agomelatina tiene muy buena tolerancia, sin modificar el peso ni la función sexual.

Los resultados del estudio Vivaldi (más de 3.300 pacientes con depresión tratados con agomelatina durante un año) demuestran la eficacia de agomelatina en pacientes como los que los médicos de Atención

Primaria pueden ver a diario en su consulta. Estos resultados confirman en la práctica diaria lo ya demostrado en estudios con agomelatina en pacientes controlados y comparado con otros tratamientos.

Agomelatina es un antidepresivo distinto a los tratamientos existentes, que resincroniza los ritmos circadianos, con lo que se consigue proporcionar una combinación de alta eficacia y buena tolerabilidad, modificando de manera significativa el abordaje de la enfermedad depresiva.

INNOVACIONES TERAPÉUTICAS EN...

CON LA COLABORACIÓN DE ESTEVE

RIESGO LIPÍDICO, ATEROMATOSO Y DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Nuevas evidencias epidemiológicas de la cardiopatía isquémica: LDL<2HDL

Alejandro Marín Ibáñez

Médico general y de familia. Centro de Salud San José. Zaragoza

La principal causa de mortalidad en el mundo es la miseria (inherente a los países del tercer mundo), seguido de la opulencia (propia de los países industrializados). Las distintas políticas encaminadas a mejorar la salud de la humanidad pueden partir de iniciativas a escala mundial (OMS, FAO, oenegés y otros organismos supranacionales) y de iniciativas territoriales o nacionales. En este último caso dependen de la economía de dicho país, de las principales causas de morbimortalidad y de la política sanitaria que los gobiernos consideren más costo-eficientes.

Debemos distinguir entre 'salud comunitaria' y 'salud individual'. La política sanitaria tiene más importancia en la primera que en la segunda, siendo el referente de ésta última las guías clínicas de las sociedades científicas más relevantes.

En los países desarrollados, la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte prevenible. Es condición fundamental para sufrir un infarto de miocardio tener alguna placa de ateroma vulnerable en las coronarias. Es condición fundamental para tener placa de ateroma poseer unos niveles de colesterol desfavorables. La consecución de un perfil lipídico protector se hace necesaria para evitar, incluso erradicar si fuera posible, la mortalidad por cardiopatía isquémica.

No existe ningún ensayo clínico de prevención primaria de la cardiopatía isquémica que no tenga un gran sesgo de selección. En estos ensayos entran a formar parte de él individuos que no han tenido clínica de evento isquémico, pero no por ello pueden dejar de tener placas de ateroma en las arterias

coronarias, un porcentaje que podría llegar hasta más del 10%. Sería necesaria una coronariografía o un TAC DMD previo que descartase dicha patología, pasando un número no despreciable de individuos a ser candidatos de prevención secundaria, y por lo tanto descartados para el ensayo que habían sido reclutados.

En la década de los años 50 fue publicado el "Estudio de los 7 países". La dieta mediterránea parecía ser el factor principal de la menor morbimortalidad cardiovascular de los países mediterráneos, basada en el cereal, el vino y el aceite de oliva.

Los estilos de vida pasaban a ser un factor condicionante de la enfermedad cardiovascular.

En 2002 se publicó el estudio Zaragoza. 6.124 hombres y mujeres libres de enfermedad isquémica con un seguimiento prospectivo de 5 años. Se considera el estudio poblacional prospectivo más relevante realizado en la población española. Tuvimos conocimiento de las tasas de incidencia de angina de pecho por primera vez.

La extracción de resultados de dicho estudio sigue en la actualidad con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III y el departamento de epidemiología de la Universidad de Cambridge. Resultados parciales han sido publicados en revistas nacionales e internacionales (Rev. Esp de Cardiología, JAMA, etc.).

La importancia sanitaria de un problema de salud viene determinada por dos variables fundamentales: una, la prevalencia de ese problema en la población general y la otra, la gravedad o mortalidad que produce dicho problema. La forma de medir el impacto de dichas variables es el riesgo atribuible y el riesgo relativo respectivamente.

La fracción atribuible del sobrepeso en la cardiopatía isquémica en España es del 42,5% (ajustado por edad). Esto significa que solo con que erradicáramos el sobrepeso en nuestra comunidad, la incidencia de cardiopatía isquémica se reduciría en ese mismo porcentaje. El tabaquismo le sigue con un 33,9%. Para ambos problemas se hacen necesarias actitudes en política sanitaria encaminadas a la

lucha antitabáquica y promoción de las actividades y nutrición saludables que previenen la obesidad.

La diabetes es otro factor de riesgo que se acompaña no solo de mayor mortalidad cardiovascular, sino también por cáncer y otras enfermedades. La obesidad sigue siendo el principal factor asociado a la diabetes mellitus tipo 2.

El desarrollo industrial y económico ha cambiado drásticamente el estilo de vida en las sociedades más desarrolladas; las enfermedades degenerativas han pasado a ser en estas naciones las principales causas de mortalidad, unido todo ello a un aumento drástico en las tasas de prevalencia de la obesidad, diabetes y alteraciones del metabolismo de los lípidos.

Los mamíferos salvajes y las comunidades cazadoras recolectoras como los inuits, san, pigmeos, etc. se caracterizan por una mortalidad cardiovascular anecdóticamente baja. Sus cifras de colesterolemia están entre 100-150 mg/dL, con un LDL-c estimado de 50-75 mg/dL, mientras que en los países del primer mundo las cifras medias de colesterolemia sobrepasan los 200 mg/dL. Mientras que las cifras de colesterol total en hombres y en mujeres vienen a ser similares en conjunto a lo largo de la vida, el índice aterogénico medio LDL/HDL (IA) es siempre menor en las mujeres para cualquier grupo de edad. La incidencia de cardiopatía isquémica también es inferior para todas las edades en la subpoblación femenina.

En el estudio Zaragoza se utilizaron técnicas de regresión logística para calcular la probabilidad de un evento isquémico en dependencia de un número determinado de factores de riesgo cardiovascular (**Figuras 1 y 2**). En todos los individuos (hasta los 75 años) que presentaban un IA menor o igual a 2, aún siendo fumadores y ancianos, su riesgo de sufrir un primer episodio isquémico era entre moderado y muy bajo.

Se puede observar en la gráfica de supervivencia (tabla de Kaplan-Meier) la práctica desaparición de infarto agudo de miocardio en la población con un IA menor o igual a 2 (**Figura 3**).

INNOVACIONES TERAPÉUTICAS EN...
RIESGO LIPÍDICO, ATEROMATOSO Y DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

VARONES											
Edad	Índice aterogénico LDL/HDL										
	<1	1 a 1,49	1,5 a 1,99	2 a 2,49	2,5 a 2,99	3 a 3,49	3,5 a 3,99	4 a 4,49	4,5 a 4,99	5 a 5,49	5,5 a 6
35-39	0,14	0,39	0,59	0,68	0,59	0,74	0,98	1,19	1,49	1,89	2,39
40-44	0,2	0,4	0,5	0,64	0,81	1,07	1,29	1,69	2,09	2,69	3,39
45-49	0,27	0,55	0,7	0,88	1,11	1,41	1,78	2,24	2,89	3,69	4,49
50-54	0,38	0,76	0,95	1,22	1,54	1,94	2,45	3,09	3,89	4,89	6,1
55-59	0,52	1,05	1,33	1,68	2,12	2,67	3,36	4,22	5,29	6,61	8,25
60-64	0,72	1,45	1,83	2,31	2,91	3,65	4,53	5,75	7,31	9,12	11,39
65-69	1	2	2,82	3,77	4,85	6	7,55	9,69	12,55	16,25	20,91
70-74	1,37	2,75	3,65	4,84	6,31	8,09	10,45	13,69	17,95	23,55	30,01
75-79	1,89	3,78	4,97	6,61	8,69	11,31	14,69	19,15	25,05	32,81	42,01
80-84	2,6	5,14	6,43	8,01	10,4	13,77	18,05	23,7	31,07	40,07	51,49

MUJERES											
Edad	Índice aterogénico LDL/HDL										
	<1	1 a 1,49	1,5 a 1,99	2 a 2,49	2,5 a 2,99	3 a 3,49	3,5 a 3,99	4 a 4,49	4,5 a 4,99	5 a 5,49	5,5 a 6
35-39	0,05	0,11	0,15	0,19	0,25	0,33	0,43	0,55	0,7	0,85	1,15
40-44	0,06	0,12	0,16	0,21	0,28	0,36	0,46	0,58	0,73	0,9	1,2
45-49	0,12	0,24	0,32	0,41	0,52	0,66	0,82	1	1,27	1,57	2,01
50-54	0,18	0,36	0,48	0,61	0,77	0,97	1,21	1,49	1,89	2,41	3,05
55-59	0,28	0,56	0,74	0,93	1,18	1,49	1,85	2,33	2,93	3,65	4,61
60-64	0,43	0,86	1,14	1,41	1,77	2,22	2,78	3,47	4,37	5,45	6,91
65-69	0,66	1,32	1,76	2,25	2,89	3,61	4,51	5,69	7,15	8,95	11,41
70-74	1	2,01	2,67	3,42	4,35	5,55	7,01	8,81	11,01	13,71	17,51
75-79	1,37	2,75	3,65	4,64	5,91	7,49	9,45	11,95	15,15	19,15	24,31
80-84	2,01	4,02	5,31	6,77	8,61	10,81	13,71	17,51	22,31	28,31	36,01

COLOR		RIESGO A 5 AÑOS						
>=30%								
25-29,9%								
20-24,9%								
15-19,9%								
10-14,9%								
5-9,9%								
2,5-4,9%								
<2,5%								

Figura 1. Riesgo de CI a 5 años en población no diabética, no fumadora y sin hipertrofia ventricular

VARONES											
Edad	Índice aterogénico LDL/HDL										
	<1	1 a 1,49	1,5 a 1,99	2 a 2,49	2,5 a 2,99	3 a 3,49	3,5 a 3,99	4 a 4,49	4,5 a 4,99	5 a 5,49	5,5 a 6
35-39	0,48	0,96	1,29	1,53	1,93	2,44	3,07	3,81	4,75	5,95	7,51
40-44	1,05	1,37	1,67	2,11	2,66	3,34	4,15	5,16	6,41	8,01	10,21
45-49	1,44	1,82	2,23	2,79	3,54	4,47	5,72	7,19	8,99	11	14,01
50-54	1,95	2,51	3,18	3,97	4,98	6,22	7,78	9,64	11,91	14,88	18,71
55-59	2,73	3,64	4,52	5,41	6,76	8,42	10,44	12,87	15,77	19,61	24,81
60-64	3,77	4,97	6,29	7,85	9,73	11,9	14,9	18,99	23,6	29,75	37,71
65-69	5,17	6,8	8,61	10,7	13,27	16,4	20,2	25,1	31,4	39,3	49,71
70-74	6,95	9,25	11,77	14,71	18,17	22,25	27,05	33,7	42,3	52,9	67,1
75-79	9,33	12,4	15,76	19,71	24,61	30,6	38,0	47,9	59,5	74,1	93,1
80-84	12,99	17,32	22,01	27,31	34,0	42,3	52,3	65,1	81,1	100,1	126,1

MUJERES											
Edad	Índice aterogénico LDL/HDL										
	<1	1 a 1,49	1,5 a 1,99	2 a 2,49	2,5 a 2,99	3 a 3,49	3,5 a 3,99	4 a 4,49	4,5 a 4,99	5 a 5,49	5,5 a 6
35-39	0,41	0,82	1,07	1,29	1,6	2,01	2,53	3,17	3,93	4,91	6,21
40-44	0,83	1,66	2,13	2,58	3,2	4,02	5,04	6,27	7,84	9,85	12,41
45-49	0,97	1,94	2,51	3,14	3,91	4,88	6,11	7,57	9,46	11,81	14,81
50-54	1,44	2,88	3,81	4,65	5,81	7,22	8,91	11,11	13,81	17,11	21,41
55-59	2,25	4,5	5,9	7,27	9,02	11,2	13,9	17,1	21,4	26,8	33,6
60-64	3,42	6,84	9,1	11,3	14,1	17,5	21,9	27,4	34,3	42,9	53,9
65-69	4,75	9,5	12,6	15,7	19,6	24,5	30,6	38,3	47,8	59,5	74,6
70-74	6,37	12,7	16,9	21,1	26,5	33,2	41,5	51,4	63,6	79,5	100,1
75-79	8,61	17,2	22,9	28,6	35,8	44,5	55,1	68,8	86,1	107,6	134,6
80-84	11,6	23,2	30,9	38,6	48,3	59,5	73,8	91,8	114,6	143,6	180,6

COLOR		RIESGO A 5 AÑOS						
>=30%								
25-29,9%								
20-24,9%								
15-19,9%								
10-14,9%								
5-9,9%								
2,5-4,9%								
<2,5%								

Figura 2. Riesgo de CI a 5 años en población no diabética, fumadora y sin hipertrofia ventricular

Las tasas de cardiopatía isquémica ajustadas por edad eran de 23,7 en la población con IA protector (LDL/HDL menor igual a 2) frente a un 48,8 por mil

en aquella con in IA mayor. Pero las tasas brutas son muy significativas, solo 3 casos frente a 38 respectivamente (p<0,001).

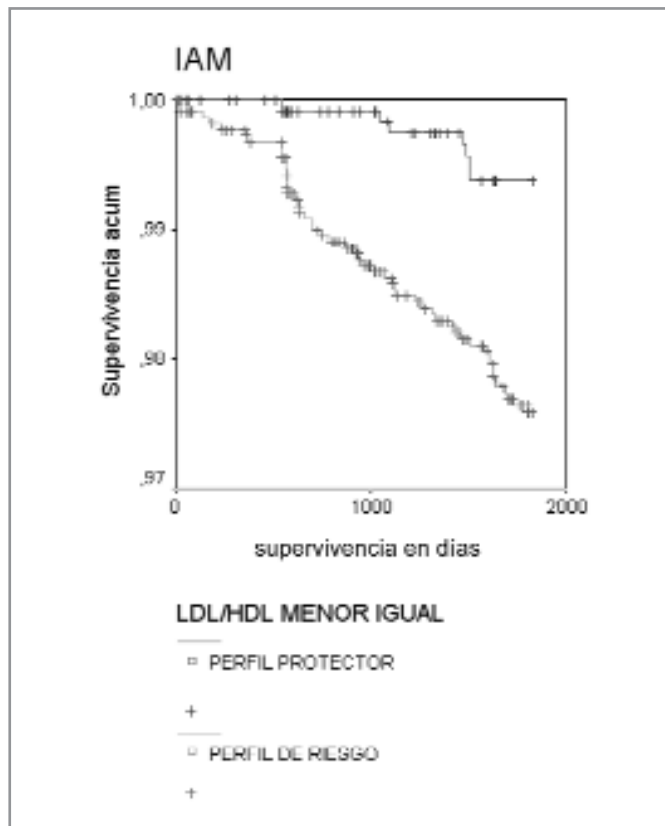


Figura 3. Tabla de supervivencia de Kaplan-Meier (Estudio Zaragoza)

En la actualidad disponemos de las herramientas necesarias para conseguir este objetivo (estatinas, ácido nicotínico, fibratos y ezetimiba). La adecuación de las guías clínicas, las sociedades científicas y la práctica médica individual en un futuro, deberían ir encaminadas a conseguir riesgos aterogénicos mínimos.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Keefe JH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dL. Lower is better and physiologically normal. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43(11):2142-6.
- Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. The Emerging Risk Factors Collaboration. *N Engl J Med* 2011; 364:829-841 March 3, 2011.
- Alejandro Marín Ibáñez et al. Risk Factors for Cardiovascular and Ischaemic Heart Disease in a Mediterranean Country: Preliminary Report of the Zaragoza Study (ZACARIS-I). *Clin Drug Invest.* 2002;22(4).
- Medrano MJ et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1250-6.

Ateromatosis, interacciones farmacológicas y últimos avances en el tratamiento de las dislipemias

Fernando Pérez Escanilla

Médico general y de familia. Centro de Salud Manuel Encinas. Cáceres

CONCEPTO DE ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis es la principal causa de la enfermedad de las arterias coronarias y cerebrales. Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica en la cual mecanismos inmunes interactúan con los factores de riesgo metabólico para iniciar, propagar y activar las lesiones en el árbol arterial.

Mecanismos como la alteración funcional del endotelio, la oxidación lipídica asociada a la hipercolesterolemia, la inflamación, la proliferación celular y la trombogenicidad, entre otros, configuran el espectro etiopatogénico de dicha alteración.

Los factores de riesgo vascular, como el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes mellitus o la dislipemia actúan sobre la pared vascular produ-

ciendo una disfunción endotelial que condiciona una disminución de la producción de NO, y un aumento de la liberación de mediadores locales de inflamación como las citoquinas y liberación de angiotensina II. Estos mediadores son responsables del remodelado, vasoconstricción, inflamación y ruptura de la placa que son los responsables del fenómeno aterotrombótico.

El endotelio alterado es más permeable a lipoproteínas plasmáticas, expresa niveles más elevados de moléculas de adhesión a las que se unen células inflamatorias y libera sustancias que inducen la quimiotaxis de éstas. Además, sintetiza y secreta menor cantidad de moléculas vasoprotectoras como el óxido nítrico (NO). Todo ello, facilita la infiltración de las LDL al espacio subendotelial y su posterior modificación por oxidación y agregación (transformación en LDL modificadas o LDL oxidadas). La presencia de LDL modificadas en el subendotelio exacerba el proceso de disfunción endotelial (**Figura 1**) y facilita el reclutamiento de monocitos circulantes que, convertidos en macrófagos en la pared vascular, captan las LDL modificadas acumuladas en los focos inflamatorios y las transforman o degeneran a células espumosas.

Antes se pensaba que el crecimiento progresivo de las células musculares lisas en la placa era la principal causa del infarto de miocardio. Estudios angiográficos han identificado que las lesiones culpables de infarto no causan una marcada estenosis, y es evidente que la activación de la placa más que

la estenosis es la que precipita la isquemia y el infarto. El espasmo coronario puede estar implicado en cierta medida, pero la mayor parte de los casos de infarto son debidos a la formación de una oclusión trombótica sobre la superficie de la placa.

La eventual rotura o ulceración de dicha cubierta provoca la superposición de un proceso trombótico que puede acelerar la evolución de la placa debido a la deposición local de plaquetas, a la liberación de factores de crecimiento y a la formación de la tromбина.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Muchas de las enfermedades que hace 30 años terminaban con la vida del enfermo en pocos años, hoy se han convertido en enfermedades crónicas que conviven con él durante décadas. Ha aparecido en escena el paciente polimedocado en su máximo esplendor. Ningún fármaco está libre de reacciones adversas y en muchas ocasiones interactúan con el resto de los que toma el paciente, o con sus patologías. Por todo lo anterior, el médico general y de familia, hoy más que nunca, tiene que manejar los fármacos, sus indicaciones, las contraindicaciones, etc., y sobre todo, su farmacocinética. La frecuencia de interacciones farmacológicas (IM) con significación clínica (mayor o moderada) es del 9,9%.

Algunas enfermedades están fuertemente asociadas a las interacciones, indicando que aquellos medicamentos que se prescriben para su tratamiento deben ser objeto de una cuidadosa monitorización. Se confirma que los fármacos utilizados para el tratamiento cardiovascular, diabetes, hipertensión arterial y enfermedad de Parkinson son los más frecuentemente implicados en interacciones, muchas de las cuales poseen significación clínica.

Desde el punto de vista del enfoque y manejo del riesgo con medicamentos, la IM debe entenderse como una modificación, cuantificable y no terapéutica, en la magnitud y duración del efecto, asociada a la administración previa o simultánea de

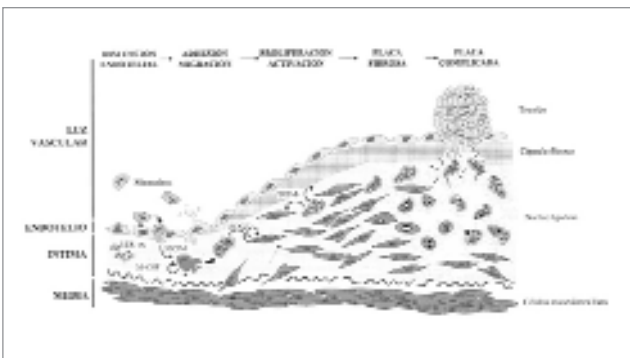


Figura 1. Disfunción endotelial
(<http://es.wikipedia.org/wiki/Imagen:Atherosclerosis1.jpg>)

medicamentos (interacciones entre medicamentos) o alimentos (interacciones entre medicamento y alimento), así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente (interacciones entre medicamento y enfermedad). Un 70-80% de las interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica tienen que ver con cambios en el aclaramiento sistémico –fundamentalmente (70-75%) cambios en la actividad metabólica hepática (inducción o inhibición enzimática).

En el análisis de una interacción asociada al metabolismo hepático es básico: a) identificar la isoenzima de la familia del complejo enzimático citocromo P450 (CYP450) responsable de la biotransformación del fármaco cuyo metabolismo puede ser alterado; y b) identificar los fármacos que modifican (estimulan o inhiben) la capacidad metabólica de dicha enzima. La inhibición enzimática es el mecanismo farmacocinético responsable de la mayoría de las interacciones farmacocinéticas. Cuando un fármaco u otra sustancia genera un aumento de la biotransformación de otro, puede producir la inefectividad del tratamiento (inefectividad cuantitativa). Estos medicamentos tienen la propiedad de estimular la actividad enzimática de la mayoría de las isoenzimas de la CYP450.

Desde el punto de vista práctico tenemos que considerar que las formas farmacéuticas que deben pasar por un número mayor de etapas para estar en solución y listas para la absorción son las que tienen mayor probabilidad de sufrir interacciones clínicamente relevantes por cambios en el pH, vaciamiento gástrico o motilidad gastrointestinal. Por ello, se puede establecer el siguiente orden creciente de probabilidad: jarabes y elixires, polvos, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas, granulados, comprimidos, comprimidos recubiertos.

En conclusión diremos que las interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica están relacionadas principalmente (cerca del 60-70%) con la inducción o inhibición de la actividad metabólica del hígado (relacionada, para un grupo importante de fármacos, con el aclaramiento sistémico) o con

alteraciones en la biodisponibilidad (cerca del 20-25%), incluidas las interacciones relacionadas con cambios de pH, el metabolismo presistémico y la actividad de la Gp-P. En general el porcentaje menor de las interacciones farmacocinéticas está relacionado con la excreción renal (5-10%) o con la distribución (menos del 5%).

ÚLTIMOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

Las alteraciones del metabolismo lipídico que cursan con el aumento de los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos o de ambos, se denominan hiperlipoproteinemias o dislipemias, y afectan a más del 10% de la población en los países occidentales. Los niveles de lípidos deseables se deben establecer en función del RCV global. En general, el colesterol total debe ser ≤ 200 mg/dL (5,2 mmol/l) y el cLDL ≤ 130 mg/dl (3,4 mmol/l). Una concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 40 mg/dl (< 1 mmol/l) en varones o < 45 mg/dl (< 1.2 mmol/l) en mujeres y unos triglicéridos > 150 mg/dl (> 1.7 mmol/l) indican un RCV aumentado.

La evidencia científica pone de manifiesto que el control de la hipercolesterolemia es de crucial importancia en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, el beneficio producido por los fármacos hipolipemiantes, en particular por las estatinas, es muy superior al que cabría esperar de la reducción de los niveles plasmáticos de LDL-C.

La aparición de las estatinas hace veinte años supuso un hito muy importante en el tratamiento de las dislipemias y sobre todo en la prevención o retraso de los eventos cardiovasculares. Se utilizan, habitualmente, solas o asociadas con resinas o ezetimiba. De todas ellas se desmarcó enseguida la atorvastatina, pues aparte de sus efectos sobre la cLDL en mayor medida, y sobre la cHDL, posee efectos antiinflamatorios y reductores de la placa de ateroma. Recientemente se han incorporado una nueva generación de estatinas, rosuvastatina y pitavastatina,

que sin perder los efectos tradicionales los amplían a unas dosis menos tóxicas.

En el caso de la pitavastatina además presenta un valor añadido, la metabolización por una vía diferente a las otras estatinas, y a la mayoría de los fármacos que se administran a la población que habitualmente las necesita: el paciente polimedica-do, y sus efectos pleiotropicos bien diferenciados.

Desde el punto de vista estructural su diferencia

principal con respecto a otras estatinas es la presencia de un grupo ciclopropilo, lo que determina una disposición espacial que permite una gran adecuación de la molécula para bloquear el centro activo de su sustrato la HMG-CoA reductasa. Ello hace que su potencia inhibitoria a nivel molecular sea la más potente entre las de su clase, por lo que consigue una eficacia inhibitoria similar a otras estatinas con dosis hasta 10 veces menores.

INNOVACIONES TERAPÉUTICAS EN...

CON LA COLABORACIÓN DE ALMIRALL - PFIZER

OSTEOPOROSIS

Osteoporosis: ¿por qué prevenirla? ¿cómo? ¿cuándo?

M^a Sol Guerra García

Médica de familia. Centro de Salud Contrueces. Gijón. Asturias

La definición de osteoporosis (OP) ha sufrido cambios en las últimas décadas; en la actualidad se define como "una enfermedad esquelética, caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone al paciente a un mayor riesgo de fractura"; para ello es conveniente valorar no solo la densidad mineral ósea, sino también la cantidad y calidad del hueso.

Estamos ante un verdadero problema de salud, tanto por su frecuencia como por la repercusión socioeconómica que conlleva y su importancia va en aumento debido al progresivo envejecimiento de la población. ¿Cómo prevenirla? ¿Cuál es la responsabilidad y función de los médicos de Atención Primaria?

Se trata de una enfermedad crónica, asintomática, por eso se la ha llamado *la epidemia silenciosa del siglo XXI* y la consecuencia más directa de la OP

es el incremento de la incidencia de fracturas por fragilidad, que se asocia a un riesgo de sufrir nuevas fracturas, a un aumento de la mortalidad y a una disminución de la calidad de vida.

Es un proceso prevenible y tratable; pero la falta de signos, antes de que aparezca la primera fractura, hace que sea una enfermedad infradiagnosticada e infratratada.

Por tanto el objetivo principal que debemos plantearnos desde Atención Primaria, es prevenir la primera fractura y preservar la integridad ósea: aumentando la masa ósea y mejorando la calidad del hueso.

Aunque la densitometría ósea se ha convertido en la técnica de determinación de masa ósea más extendida, no se aconseja el cribado poblacional por la desfavorable relación coste-beneficio; además, las fracturas pueden aparecer sin criterios

densitométricos de OP y muchos pacientes con criterios densitométricos de OP no sufren fracturas.

Es fundamental, por tanto, identificar a los pacientes con alto riesgo de sufrir una fractura osteoporótica para prevenir dicha enfermedad.

Por un lado, son fundamentales, para el diagnóstico y valoración de dicha entidad, la historia clínica, la exploración física y detectar los factores de riesgo de OP y de fractura, antes de que aparezca la primera fractura.

Y por otro lado, mediante la información aportada por los factores de riesgo, se han elaborado toda una serie de herramientas, que son las escalas de riesgo, que nos van a permitir calcular las probabilidades que tiene una persona de padecer baja

masa ósea o determinar la propensión que tiene la persona de sufrir una fractura, con o sin la medición de la masa ósea, como la herramienta FRAX. Estas escalas nos pueden servir de guía para la toma de decisiones y para identificar a los pacientes tributarios de medir la densidad mineral ósea.

Las medidas preventivas en la OP, deben de instaurarse antes de que la masa ósea disminuya lo suficiente como para provocar las fracturas; ya desde el crecimiento debemos de asegurar un aporte adecuado de calcio, vitamina D, realizar ejercicio físico y recomendar una exposición solar adecuada y en la edad adulta hacer hincapié en evitar hábitos tóxicos y en la prevención de caídas que predisponen a la aparición de dicha enfermedad.

INNOVACIONES TERAPÉUTICAS EN...

CON LA COLABORACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM

ANTICOAGULACIÓN

El médico de Atención Primaria y los anticoagulantes orales: presente y futuro

Julio Hernández Moreno

Médico general y de familia. Argés. Toledo

Durante los últimos años se están investigando diversos fármacos encaminados a facilitar la eficacia y seguridad de la anticoagulación oral (ACO) utilizada de forma crónica principalmente en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular, prevención de la enfermedad tromboembólica (trombofilias) y otras indicaciones de ACO crónica.

En atención primaria la causa más frecuente para indicar la ACO es la fibrilación auricular, cuya prevalencia depende en gran medida de la edad, por lo que la repercusión en nuestras poblaciones, cada vez más envejecidas, es enorme. La FA es un

importante factor de riesgo de ictus, aumentando en 5 veces el riesgo de ictus isquémico y es responsable de casi el 50% de los ictus embólicos. Además, la incidencia y prevalencia de la FA ajustadas por edad están aumentando. Se han propuesto como factores que influyen el aumento de los factores de riesgo tradicionales y, sobre todo, la obesidad y sus comorbilidades, como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión y la apnea obstructiva del sueño y otros como la insuficiencia cardiaca congestiva, la disfunción ventricular izquierda y la enfermedad vascular.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS DICUMARÍNICOS

	Acenocumarol	Warfarina
Nombre comercial	Sintrom	Accumar, Redumar
Presentación	1-4 mg	1-35-10mg
Vía de administración	Oral	Oral (vg)
Turnos/día	Una	Una
Dosis inicial (mg/día)	1	2,5-3
Duración (d)	2	5
- : 0,5 años	1-6	3-10
- : 0,5 años		
Indicaciones	2-3 (a largo plazo)	2-3
Contraindicaciones	2,5-3,5	2,5-3,5
EFECTOS SECUNDARIOS	0,4-0,6	0,6-0,8
Efectos	<0,3 años	<0,3 años
Contraindicación	Mayor	Mayor
Riesgo de hemorragia	Hepática	Hepática
Eliminación	Renal	Renal
Vida media (h)	9-11	31-60

El tratamiento con ACO (warfarina, acenocumarol), en la **tabla 1** se exponen sus características principales, ha demostrado su eficacia en prevención tanto primaria como secundaria en pacientes con FA no valvular.

Así, según resultados de la revisión de Hart (2001), unos 25 ictus en general y 12 fatales o incapacitantes se podrían prevenir anualmente por cada 1.000 pacientes con FA no valvular tratados con ACO. Estos estudios tienen la limitación del corto periodo de seguimiento y el riesgo impreciso de hemorragia.

Anualmente se previenen 90 ictus por cada 1.000 pacientes tratados con ACO en prevención secundaria.

En un meta-análisis se demostró que el tratamiento con ACO disminuye los ictus en un 60%, con reducciones absolutas de riesgo desde el 3% anual en prevención primaria hasta el 8% anual en prevención secundaria (NNT anual para prevenir un ACV: 33 y 13 respectivamente).

En relación con la aspirina, la dosis ajustada de warfarina reducía el riesgo en casi un 40%, y la reducción de riesgo era similar en la prevención primaria y secundaria, así como por ictus incapacitantes y no incapacitantes.

Así pues, la warfarina a dosis suficientes para mantener un INR entre 2 y 3 es significativamente más efectiva que la aspirina en el tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con alto riesgo de

ictus, especialmente en la prevención de ictus cardioembólicos incapacitantes.

La reducción del riesgo relativo con warfarina se produce tanto en prevención primaria como secundaria. Sin embargo el antecedente de ictus confiere un aumento del riesgo anual de nuevos ictus (el 12 frente a 4,5%), y por ello la reducción absoluta del riesgo es mayor en prevención secundaria. El número de pacientes con FA que es necesario tratar con warfarina para prevenir un ACV es 3 veces mayor en prevención primaria (NNT=37) que en prevención secundaria (NNT=12).

El tratamiento con ACO a dosis plenas conlleva un riesgo potencial de hemorragia mayor, incluyendo sangrado intracraneal. El riesgo de ictus hemorrágico está incrementado de un 0,1 a 0,3% anual. Se observan tasas mayores de hemorragias en ancianos y en los que la intensidad de la anticoagulación era mayor. (INR>3).

Las limitaciones de los antagonistas de la vitamina K son bien conocidas e incluyen el rango terapéutico estrecho, el "inicio y desaparición" de acción lentos, numerosas interacciones alimentarias y farmacológicas, el impacto de las comorbilidades en la farmacocinética y la farmacodinámica y la influencia de la variabilidad genética en su eliminación. La necesidad de una monitorización constante y frecuente del efecto anticoagulante y frecuentes ajustes de dosis añade un elemento de incomodidad. Además se valora cada vez más el tiempo durante el que el INR se mantiene en rango terapéutico y la aparición de ictus en pacientes con FA. Según diferentes estudios este valor es del 60 a 65% (44-77) de media, con INR bajos en el 25% y elevados en el 15%.

Los nuevos anticoagulantes orales aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o en fase de desarrollo clínico (como dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, tecarfarina, etc.) han demostrado una eficacia y una seguridad no inferior a enoxaparina en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en artroplastia total de cadera o rodilla y aportan ventajas

sobre las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Y empiezan a aparecer resultados favorables sobre su indicación en la prevención del ictus en la fibrilación auricular crónica. A destacar su administración oral y no provocar trombocitopenia, aumentando la adherencia al tratamiento en la 3-4 semanas postcirugía, además no precisan ajustes de dosis en función de pruebas o peso corporal, no presentan interferencias importantes con alimentos o con la mayoría de fármacos. En cuanto a las limitaciones de uso al disponer de poca experiencia en la práctica clínica, pueden ser la falta de antídoto específico en caso de hemorragia, pacientes con deterioro de la función renal o las interacciones con la anestesia espinal o los catéteres epidurales y los posibles efectos secundarios hepáticos en tratamientos a largo plazo.

Su acción anticoagulante la ejercen actuando sobre el factor X activado (Xa) o sobre la trombina (IIa). Los inhibidores del factor Xa pueden actuar de forma indirecta (a través de la antitrombina), como fondaparinux o de forma directa, como rivaroxaban y apixaban y edoxaban. El dabigatran inhibe de forma directa y reversible a la trombina. En la **tabla 2** se resumen las principales características farmacológicas de estos fármacos.

Tabla 2. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Propiedad	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Diana	trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Administración	oral	oral	oral	Oral
Biodisponibilidad %	6.5	80	50	
Vida media (H)	8	5 - 9	9 - 14	8 - 11
Tomas	Dos al día	Una al día	Dos al día	Una al día
Excreción renal (%)	80	66	25	35
Diálisis	Si	No	No	No
Antídoto	no	no	no	no

BIBLIOGRAFÍA:

Hart, R. Benavente, O. Koustall, P. Laupacis, A. Et al. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001.

Lip G, Hart R, Conway D. Anti-thrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. BMJ 2002, 325:1022-5.

Gersh, B et al, Antiplatelet and anticoagulant therapy for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: Evidence based strategies and new developments. Rev Esp Cardiol. 2011, 64(4):260-68.

Hacia un nuevo paradigma en la prevención del ictus en la fibrilación auricular

José Ramón González Juanatey

Servicio de Cardiología y UCC. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

La fibrilación auricular (FA) constituye la cardiopatía más prevalente, con un continuo incremento en su incidencia y prevalencia, siendo en la actualidad un auténtico problema socio-sanitario. El incremento del riesgo cardiovascular asociado a la FA deriva fundamentalmente del elevado riesgo de ictus embólico de los pacientes. Las recientes guías de práctica clínica de FA establecen varias prioridades clínicas en

la atención a pacientes con esta arritmia: establecer el diagnóstico y el patrón (paroxística, persistente o crónica), estratificar tanto su riesgo embólico como hemorrágico y finalmente decidir la terapéutica (antiarrítmica y antitrombótica).

Las guías de práctica clínica contemplan la indicación de anticoagular de forma crónica a la práctica totalidad de los pacientes en FA (tan solo no la indican

en varones menores de 65 años sin otro factor de riesgo embólico asociado) que no presenten un elevado riesgo hemorrágico. En la actualidad la única alternativa disponible es el empleo de acenocumarol que ha demostrado una gran eficacia en la prevención del ictus; sin embargo existen diversas limitaciones que deben tenerse en cuenta, la presencia de una ventana terapéutica estrecha, gran número de interacciones farmacológicas y alimentarias, necesidad de una monitorización frecuente, problemas en el control del INR y un riesgo de sangrado no despreciable.

El desarrollo de anticoagulantes activos por vía oral que no precisan controles periódicos de su eficacia y con un buen perfil de efectos adversos ha constituido durante años un reto de la medicina. Existen dos grupos con un importante programa de investigación clínica, por un lado los inhibidores directos de la trombina cuyo principal representante es el dabigatrán y los inhibidores del factor Xa. Los

resultados recientes del estudio RELY indican que en pacientes con FA y algún factor de riesgo embólico adicional el tratamiento con dabigatrán (150 mg/12 horas) se asocia a una significativa reducción del riesgo embólico en relación al tratamiento clásico con acenocumarol con un similar incidencia de sangrado; el empleo de una dosis menor (110 mg/12 horas) mostró una protección frente al ictus pero con una incidencia menor de complicaciones hemorrágicas.

Estos resultados plantean un auténtico cambio en uno de los paradigmas médicos ya que por primera vez disponemos de una alternativa terapéutica al acenocumarol activa por vía oral y sin necesidad de controles periódicos, además de una mayor eficacia se acompaña a un mejor perfil de seguridad; en los pacientes con riesgo hemorrágico bajo sería recomendable el empleo de la dosis de 150 mg y de 110 mg en el grupo de pacientes con un mayor riesgo hemorrágico.

CONFERENCIA

CONFERENCIA

CON LA COLABORACIÓN DE DAIICHI SANKYO - MENARINI - PFIZER

UN NUEVO CAMINO HACIA LA PROTECCIÓN RENAL. PRESENTACIÓN DEL ESTUDIO 'ROADMAP'

Antonio Pose Reino

Jefe de la Sección de Medicina Interna. Coordinador de la Unidad de Pluripatología. Hospital de Conxo Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

La microalbuminuria cada vez más se percibe como un predictor de riesgo de varios tipos de lesión a nivel de órgano diana, aunque según un amplio y reciente estudio a nivel europeo, son pocos los médicos (23-36%), que realmente determinan la microalbuminuria a sus pacientes.

Una simple tira reactiva en orina a primera hora de la mañana puede ayudar a un diagnóstico rápido

que luego exige confirmación en 2 de 3 determinaciones en los próximos 3-6 meses.

El sistema renina angiotensina puede jugar un importante papel en el desarrollo de microalbuminuria, como se desprende de los estudios de Steno et al, en los que además se muestra como un fuerte e independiente factor pronóstico de enfermedad cardiorenal. Por otro lado, la excreción urinaria de albúmina