

INTRODUCCIÓN

Enrique Nieto Pol.

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Magister en Salud Pública.

Presidente del Comité Científico del XXII Congreso Nacional SEMERGEN.

No es casualidad que se haya escogido un tema en relación con la Farmacología para la ponencia principal del presente congreso. Simplemente es la consecuencia de reconocer la importancia que la misma tiene para el médico, y en particular para el que ejerce en la atención primaria, pues la mayor parte de las decisiones que toma a diario en su trabajo, guardan relación con la terapéutica. Un buen conocimiento de esta área de la Medicina es un requisito necesario, aunque no suficiente, para un correcto desenvolvimiento en nuestra profesión.

De cualquier modo, el enfoque que se le pretende dar a esta ponencia no es en sí mismo para ampliar los conocimientos en cómo aplicar determinadas terapias ante diversas patologías, sino que parte de un planteamiento que se podría llamar “futurista”, analizando en primer lugar cuáles son todavía los problemas terapéuticos pendientes de resolver en nuestro trabajo cotidiano, sobre todo en aquellas patologías más prevalentes, para posteriormente abordar la información referente a los fármacos que por estar en fase de investigación preclínica, en fases iniciales de investigación clínica o bien a punto de salir al mercado, estarán a nuestra disposición en los próximos años o décadas, para utilizar en las enfermedades cardiovasculares, enfermedades degenerativas del sistema nervioso y enfermedades infecciosas.

Tratar sobre las enfermedades cardiovasculares se justifica fundamentalmente desde un punto de vista epidemiológico, dado que la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular continúan siendo las principales causas de morbimortalidad en el mundo occidental. Asimismo, tanto los tres principales factores de riesgo coronario: dislipemias, tabaquismo e hipertensión arterial, como otros factores de riesgo modificables: diabetes mellitus, hipertrofia ventricular izquierda, intolerancia a la glucosa, obesidad, estrés, sedentarismo, ..., constituyen, casi se podría decir, la esencia de nuestro trabajo. Sobre otros factores de riesgo, actualmente definidos como no modificables: edad, sexo, antecedentes familiares, menopausia, ..., el tiempo nos dirá si en realidad es así, o bien se puede actuar sobre los mismos una vez conocido el código genético humano.



Abordaremos las enfermedades degenerativas del sistema nervioso, en particular la enfermedad de Alzheimer, enfermedad que afecta a cerca del 10% de las personas mayores de 65 años, de la que se estima que, en España, la padecen alrededor de 400.000 personas. Además de la importante carga y sufrimiento que supone para el entorno familiar del enfermo, se calcula que la enfermedad genera unos costes de 2 a 4 millones de pesetas por persona y año. No es difícil imaginar la progresión de la misma dado el envejecimiento poblacional paulatino que se objetiva en los análisis demográficos.

Y tampoco podíamos obviar las enfermedades infecciosas, que suponen alrededor del 80% de los episodios de enfermedad atendidos en nuestras consultas. De ellas, las infecciones respiratorias altas y la bronquitis aguda, constituyen los dos principales motivos de consulta por patología aguda en atención primaria en nuestro país, siendo sólo superadas por los motivos burocráticos y la hipertensión arterial. Su repercusión socioeconómica es relevante, constituyendo, a modo de ejemplo, uno de los principales motivos de absentismo laboral. Debemos también recordar que, en España, la patología infecciosa constituye todavía la octava causa principal de muerte.

Para ampliar nuestros conocimientos sobre lo expuesto en estas líneas, nos congratulamos de poder contar con cuatro personalidades relevantes en los campos de la Medicina Familiar, Medicina Interna, Farmacología Clínica y Neurología, todos ellos con amplia experiencia en la docencia universitaria, de cuyas intervenciones podremos conocer, con más rigor, lo que nos puede deparar en un futuro próximo la investigación que se desarrolla actualmente en fármacos.



NUEVOS RETOS PARA EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL TERCER MILENIO. ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

Josep María Arnau de Bolós.

*Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Vall
d'Hebron.*

Fundación Institut Català de Farmacologia.

La situación actual de la terapéutica de las enfermedades infecciosas en atención primaria se caracteriza por las siguientes contraposiciones: (1) una demanda asistencial en gran parte producida por infecciones víricas que coexiste con un consumo de antibióticos que se puede calificar de muy elevado; (2) un aumento progresivo de aparición de resistencias bacterianas que coexiste con una sensibilidad muy escasa para reducir la presión que puede ejercer una utilización indiscriminada de antibióticos de amplio espectro; (3) un ritmo alto de comercialización de nuevos antibióticos que coexiste con una valoración poco crítica sobre el grado de innovación que realmente suponen; (4) una posición formalmente crítica por parte de las autoridades reguladoras sobre el uso de nuevos antibióticos que coexiste con un comportamiento regulador real débil a la hora de definir las indicaciones y condiciones de uso, con poca sensibilidad frente a los riesgos de toxicidad y alteración de la ecología bacteriana. En un tercer milenio que empezará con el mercado y la globalización liderando nuestra sociedad, el médico de atención primaria deberá mostrar sus capacidades para ser sensible, crear cultura y dar respuestas a estas contraposiciones con una visión más en términos de salud que no en términos de mercado.

Esta visión debe ser compatible con una perspectiva de futuro en la que el médico de atención primaria asuma definitivamente el reto de la realización de una investigación de calidad. En el campo de la farmacología clínica ésta investigación se debería plasmar en estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia que permitan generar una información relevante sobre la idoneidad, efectividad y eficiencia del uso de antibióticos en la práctica clínica real. Finalmente como reto necesario debe incluirse también la generación de nuevo conocimiento desde la atención primaria en el campo de la eficacia y la relación beneficio/riesgo mediante la realización de ensayos clínicos. En éste sentido me parece fundamental la aplicación de la metodología experimental para poder responder adecuadamente a preguntas tan relevantes como las siguientes: (1) ¿qué poblaciones con las patologías infecciosas más frecuentes deben ser tratadas con antibióticos?; (2) ¿cuál es el mejor antibiótico dentro de las numerosas alternativas disponibles para las patologías más frecuentes?; (3) ¿es posible acortar la duración del tratamiento antibiótico o utilizar dosis inferiores a las habituales (o intervalos de dosificación más largos) para las patologías más frecuentes?; (4) ¿es útil el tratamiento antibiótico en enfermedades para las que existe incertidumbre sobre el papel etiológico de un agente infeccioso (aclarada para ciertas enfermedades digestivas y *H. pylori*; en investigación para la arteriosclerosis y *C. Pneumoniae*)?.



NUEVOS RETOS TERAPÉUTICOS PARA EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL TERCER MILENIO: PERSPECTIVAS EN EL CAMPO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DEMENCIAS AFINES.

J.M. MARTÍNEZ LAGE

**Profesor y Consultor de Neurología, Unidad de Alzheimer,
Departamento de Neurología y Neurocirugía,
Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra, Pamplona.**

El concepto de demencia se nos va quedando obsoleto. La disponibilidad de medicamentos eficaces en estadios iniciales de determinadas enfermedades cerebrales (por ejemplo, los fármacos anticolinesterásicos en la enfermedad de Alzheimer –abreviadamente ALZ- o los hipotensores y estatinas en la enfermedad cerebrovascular –simplificadamente ECV- obligan a diagnosticar estos procesos en la fase más precoz, en la etapa de “predemencia”, en los primeros meses de aparición de síntomas sutiles, desde luego mucho tiempo antes de que la afección responsable de déficit cognitivo múltiple (en el terreno de la memoria, lenguaje, acción o reconocimiento) repercuta sobre la vida familiar, laboral o social del enfermo, condiciones estas dos últimas que definen y caracterizan actualmente el síndrome demencia. Este estado de demencia implica ya “demasiada” patología cerebral y hace más difícil obtener eventuales beneficios farmacológicos. Una acción terapéutica temprana y oportuna puede cambiar el curso de la historia natural de la enfermedad, estabilizando la progresión o retrasando su evolutividad.

De ahí que esté cobrando enorme auge el nuevo concepto de “deterioro cognitivo ligero” en los sujetos de edad, el estadio intermedio y de transición entre la normalidad mental e intelectual y la demencia. Esta nueva taxonomía va a impactar sin duda en los próximos años entre los médicos de atención primaria. El ejemplo del ALZ puede ser bastante clarificador. Sus síntomas iniciales pueden ser manifestación de alteración de diez funciones diferentes: 1. memoria reciente; 2. habilidades rutinarias y actividades diarias; 3. sentido de la orientación en el tiempo y en el espacio; 4. lenguaje; 5. capacidad de juicio; 6. nociones y pensamiento abstracto; 7. manipulación de objetos; 8. estado de ánimo; 9. comportamiento; y, 10. personalidad propia. Cada función alterada se puede subcuantificar, con las oportunas explicaciones, de 0 (no cambio) a 4 (cambio intenso). La puntuación total (de 0 a 400) puede orientar mucho la sospecha diagnóstica puramente clínica y la derivación o no a la atención especializada.

El médico de atención primaria va a intervenir en los próximos años en el manejo de los fármacos anti-ALZ. No es previsible que a corto plazo lo haga en la prescripción pero, es de sentido común que juegue un importante papel en las tareas de seguimiento y farmacovigilancia. Por ejemplo, a medida que se generalice el uso de anticolinesterásicos, ha de colaborar con el especialista en la tarea de dosificación escalonada (la eficacia de estos fármacos es, en general, dosisdependiente), valorando su eficacia y estimando efectos secundarios; ha de proporcionar información decisiva sobre coste-eficacia, influencia en las actividades de la vida diaria del paciente y calidad de vida de éste y de su familia; y, ha de opinar sobre la duración del tratamiento para interrumpirlo si se juzga que ya no procura



beneficio o para continuar buscando eficacia no sobre la esfera cognitiva sino sobre los trastornos del comportamiento y psicológicos que la enfermedad causa.

En los próximos años vamos a conocer si las medidas neuroprotectoras previenen o demoran el ALZ. La terapia hormonal sustitutiva con estrógenos en mujeres postmenopáusicas, el uso de anti-inflamatorios (inhibidores de la COX-2) y el empleo de multi-antioxidantes van a recibir apoyo de lo que se llama evidencia científica o van a ser descartados sobre la misma base. No es imaginable que las decisiones de receta médica de estos agentes permanezcan como competencia exclusiva de los especialistas.

Algunos tratamientos etiopatogénicos del ALZ (como por ejemplo la vacunación con proteína amiloide o el tratamiento con inhibidores de la secretasa que la origina) están ya en fase I de ensayo clínico en sujetos voluntarios sanos. Dentro de ocho o diez años pueden llegar al arsenal terapéutico. El médico de atención primaria va a jugar un importante papel en la detección, mediante apropiados algoritmos, de sujetos con riesgo genético-ambiental de sufrir ALZ. Así va a colaborar en la puesta en práctica de campañas de prevención primaria del mismo.

De manera inmediata, urge que a nivel de atención primaria exista la capacitación necesaria para tratar los trastornos del comportamiento, pseudoperceptivos y del estado de ánimo que las demencias conllevan con el debido manejo de los diferentes fármacos psicotrópicos (neurolépticos, hipnóticos, antidepresivos, ansiolíticos, antiepilépticos, etc.).

Es opinión del autor que cualquier planificación sanitaria –o sociosanitaria- para el debido control de las demencias asociadas o relacionadas con el progresivo envejecimiento de la población ha de descansar en la actuación primordial del médico de atención primaria para su diagnóstico precoz, su tratamiento adecuado y seguimiento etapa a etapa de la enfermedad que ha de culminar velando por la calidad de muerte del enfermo.



NUEVAS TERAPIAS EN EL CAMPO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

Arturo Fernández-Cruz

Catedrático y Jefe de Medicina.

Director del Área de Prevención del Instituto Cardiovascular del Hospital Universitario de San Carlos. Universidad Complutense de Madrid.

Las enfermedades cardiovasculares no han desaparecido con el milenio. En realidad para el 2020 se estima que siguen- la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular- como las dos primeras causas de muerte de la población de los países desarrollados. Son muchos los avances tecnológicos y de nuevos fármacos que han permitido ver esta especialidad – la cardiología- como exitosa. Los programas de transplante, cirugía vascular, cardiología invasiva y los nuevos fármacos, abren unas perspectivas que modifican de forma notable el pronóstico de nuestros pacientes. Lo más destacable es en realidad el efecto pleotrópico de los fármacos. Los IECAs, las estatinas, los calcio-antagonistas y hasta los mismos antiagregantes han demostrado que sus efectos beneficiosos se obtienen mas allá del objetivo terapéutico, por el que los indicamos. La revisión de los meta-análisis, los recientes estudios como el HOPE su subestudio el SECURE el INSIGHT, ilustran este pensamiento. La insuficiencia cardíaca causa fundamental del aumento de la incidencia de las enfermedades cardiovasculares en los últimos años, sufre también desde el punto de vista terapéutico una revolución en su aproximación farmacológica. Los sistemas neuro-hormonales de autoregulación en el fracaso cardíaco han hecho emerger terapias en el horizonte, como los antagonistas de la endotelina, los inhibidores de las vasoceptidadas y los antagonistas de las citoquinas con un nuevo lenguaje en la interpretación y manejo de la insuficiencia cardíaca. La terapia génica ya es presente en este campo de forma singular. Recientemente hemos podido apreciar en el ratón (Doris Taylor en la Univesidad de Duke en USA) la posibilidad de regenerar el músculo cardíaco isquémico mediante el transplante autólogo de células de músculo cuádriceps o médula ósea. Además, en el mismo modelo experimental se ha obtenido mediante vectores virales implantar en el miocardio el factor de crecimiento vascular induciéndose la angiogénesis. En otras palabras en el plazo de dos semanas tenemos “músculo nuevo y vasos nuevos”. El mundo de la genética nos permite y nos permitirá a lo largo de estos 5 años venideros identificar los pacientes de alto riesgo. Tras el infarto agudo de miocardio el Dr. Lindpaintner demostró cómo ciertos polimorfismos como PLA2 identifican al paciente que está en alto riesgo de sufrir otro accidente vascular y que es sensible a la aspirina y cómo alrededor de un 30% de éstos pacientes presentan un polimorfismo PLA1/PLA1 que son resistentes al tratamiento con aspirina, tenemos pues disponible lo que se ha venido a llamar “test genético” . Su implementación en campo de la trombogénesis, lípidos, hipertensión e inflamación, permiten visualizar unas perspectivas apasionantes.

Pero los polimorfismos genéticos van a tener también un gran impacto para seleccionar no sólo a los pacientes en alto riesgo, sino para que utilicemos los fármacos adecuados. El trabajo producido por el grupo holandés del Dr. Kastelein demostrando cómo la Pravastatina no modifica el riesgo cardiovascular en ciertos sujetos que la consumen y presenta un



polimorfismo de la enzima CETP, a pesar de su efecto hipolipemiente, nos permite explicar el fracaso en los estudios multicéntricos sobre lo que se ha venido en llamar, "la mayoría olvidada", que a pesar de consumir el fármaco no experimentan ningún beneficio. Pero en éste escenario el reto del milenio es la prevención cardiovascular

Nuevos factores de riesgo. ¿Cómo lograr que las nuevas tecnologías emergentes hagan que la Prevención Cardiovascular funcione?.

La modificación de los factores de riesgo constituye una parte integral en el manejo de los pacientes que se hallan en riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. La investigación clínica y epidemiológica ha identificado más de 100 condiciones que se pueden asociar con un aumento del riesgo cardiovascular. Tras la conferencia de Bethesda de 1996, los más consensuados en la parrilla de salida son: la hipertrofia ventricular izquierda, la hiperhomocitemia, el exceso de Lp(a), la hipertrigliceridemia, el estrés oxidativo, la hiperfibrinogenemia, los agentes infecciosos (tales como la Chlamydia pneumoniae, Helicobacter Pylori, y citomegalovirus), marcadores de inflamación (tales como la proteína C reactiva, la concentración en suero de la amiloide A, moléculas de adhesión), las sustancias pro-coagulantes (tales como el plasminógeno, factor VII, inhibidor del plasminógeno-1, y el factor von Willebrand). Se discutirán los diferentes estudios multicéntricos que validan la identificación e intervención de estos nuevos factores de riesgo. Las nuevas tecnologías como el duplex, la CT "Electron-Beam", la resonancia magnética y los test psico-neuro-oftalmológicos constituyen las técnicas emergentes no invasivas en el diagnóstico de la enfermedad cardiovascular. Como lograr que el proyecto de prevención sea una realidad. Necesitamos crear la infraestructura necesaria para tratar a los pacientes con factores de riesgo múltiple. Esto pasa por la creatividad y diseño de actitudes, que requiere, de forma primordial, la aceptación del paciente de que es "uno de ellos" y por lo tanto su vida debiera reprogramarse. En educación la base es que "una imagen vale más que mil palabras", por ello debemos aplicar tecnologías audiovisuales y terapia educativa de grupo e individual que haga rentable el esfuerzo realizado de inversión en la prevención de los pacientes en riesgo y de la población en general. El cumplimiento terapéutico de adherencia al tratamiento y la obtención de las cifras de corte (objetivo del tratamiento), apoya a una terapia agresiva y continuada, que no afecte de forma sustancial la calidad de vida de los sujetos intervenidos. Vivir más y mejor a bajo coste, es el reto del nuevo milenio en el que hemos entrado. Una vida debe ser considerada y medida, dentro del nuevo concepto del DALY (Disease Adjusted Life Year) que adquiere de esta forma una nueva dimensión en nuestros días al caminar de forma decidida, hacia una globalización de la economía mundial.



NUEVOS RETOS TERAPÉUTICOS PARA EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

EN EL TERCER MILENIO:

NECESIDADES QUE SE DEMANDAN DESDE LA ATENCIÓN PRIMARIA

Vicente F. Gil Guillén.

Dpto Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández

Centro de Salud de Monovar (Alicante)

El médico de Atención Primaria del siglo XXI para aplicar bien los tratamientos y producir el mejor beneficio en sus pacientes tendrá que adquirir una buena formación en epidemiología clínica (EC) y Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Con ello podrá responder críticamente a las 4 preguntas formuladas por Fletcher (1):

- ¿Es el tratamiento eficaz para algún paciente?
- ¿Es efectivo, como promedio, en pacientes como el mío?
- ¿Los beneficios justifican los riesgos e incomodidades?
- ¿Funcionará el tratamiento en mi paciente?

La medicina no es una ciencia exacta y menos aún lo es su aplicación, la clínica. El resultado final de nuestra actuación es la suma de decisiones basadas en conocimientos científicos y de otros factores mal definidos que podemos calificar como intuiciones, corazonadas, "ojo clínico", etc. Condicionantes subjetivos que se han relacionado con el "arte de la medicina". Si la distancia entre el conocimiento científico y los condicionantes subjetivos de la aplicación práctica es muy grande, el riesgo que el enfermo sea tratado de una forma esotérica aumenta (2).

La práctica clínica puede ser muy compleja ya que a las limitaciones de la medicina como ciencia se añade nuestra ignorancia y la propia complejidad del proceso. Todo ello confiere a la práctica clínica altos contenidos de incertidumbre (1-4). La EC pretende disminuir la incertidumbre ligada a la práctica clínica, hacer que ésta sea más científica, que se haga con método, reduciendo sus componentes "intuitivos" y disminuyendo la discrecionalidad subjetiva del clínico (1-4).

Con la EC, la indicación terapéutica se aleja del empirismo. El uso de las distintas opciones, sea higiénicas, dietéticas, farmacológicas, quirúrgicas o de rehabilitación, deben surgir del análisis racional de los resultados obtenidos de protocolos terapéuticos aplicados sobre enfermos y en situaciones semejantes. Ello incluye la valoración de la eficacia, efectos secundarios, cumplimiento, calidad de vida, etc. Supone pasar de un estudio ideal de la terapéutica a uno real de la efectividad clínica cuando se aplica (2).

La MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica disponible a la hora de tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes. La práctica de la MBE significa integrar en la maestría clínica individual la mejor evidencia científica disponible procedente de investigación válida y fiable (5).

El reto para el médico de atención primaria es con la ayuda de la EC y la MBE, conseguir la



utilización óptima de información científica contrastada y fiable, aquella procedente de la mejor investigación médica para aumentar la eficacia de la práctica clínica y de la atención sanitaria en general, reduciendo la incertidumbre y aumentando en estima y aval ético (6,7) cuando tome las decisiones terapéuticas.

La atención primaria presenta una serie de características que la hace esencial dentro del sistema sanitario y constituye su puerta de entrada con sus ventajas e inconvenientes. Para el clínico los determinantes fundamentales de su práctica son fundamentalmente junto a sus conocimientos, habilidades y experiencia, la motivación y la solución de los obstáculos-dificultades (formación, presión asistencial, etc) (3).

Las necesidades que se demandan desde la atención primaria para que ésta asuma con garantía los nuevos retos terapéuticos en las enfermedades neurológicas, cardiovasculares e infecciosas se esquematizan en la figura nº 1 y se comenta brevemente en el resumen de esta ponencia:

Formación en cumplimiento terapéutico. Con ello se mejoraría el uso del arsenal terapéutico disponible ya que la falta de cumplimiento supone alrededor del 50% en la patología crónica y cerca de un 70% en la patología infecciosa.

Aplicación de la MBE en las decisiones terapéuticas. Ello supone buscar guías de práctica clínica que llevan implícito el análisis crítico de la relevancia clínica y el mejor análisis para aplicar los resultados de esa información a la práctica asistencial. En su defecto búsqueda de los mejores consensos.

Ayuda y formación para seguir investigando las preguntas terapéuticas que surgen continuamente de la práctica clínica. Para ello hay que reforzar los conocimientos y habilidades clínicas con formación médica continuada, estimular la motivación de los profesionales sanitarios y disminuir los obstáculos y dificultades que intervienen de forma negativa en la calidad asistencial.

BIBLIOGRAFIA

1. Fletcher, RH, Fletcher GW, Wagner EH.- Epidemiología clínica (ed) Barcelona. Ediciones Consulta SA 1989
2. Merino J, Gil VF, Concepto de Epidemiología Clínica: su aplicación en Atención Primaria. En. Tratado de Epidemiología Clínica. Enar SA Madrid 1995; I: 19-23
3. Sacket DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P.- Epidemiología Clínica ciencia básica para la medicina clínica (2ª ed) Madrid. Editorial Médica Panamericana 1994
4. Pozo F, Ricoy JR, Lazaro P. Una estrategia de investigación en el sistema nacional de salud I. La epidemiología clínica. Med. Clin. (Barc) 1994; 102: 664-669.
5. Sacket DL, Roseberg WN, Muir Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't (editorial) BMJ 1996; 312: 71-72.
6. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence based medicine A New approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-2425.



FIGURA N° 1.- Necesidades que se demandan desde la atención primaria. Nuevos retos terapéuticos para el médico de atención primaria.

