

mesa redonda

¿En qué condiciones es necesario un control más estricto de la glucemia?*

Moderador: José Manuel Comas Samper

Médico de Familia. Centro de Salud de La Puebla de Montalbán. Toledo.

Variabilidad glucémica: importancia de la medición postprandial y otras determinaciones

Eduardo Faure Nogueras

Endocrinólogo. Jefe de Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Los hallazgos del DCCT, en el sentido de que con la misma HbA1c el riesgo para retinopatía era muy superior en los pacientes en tratamiento convencional en comparación con aquellos que estaban en tratamiento intensivo, sugirieron que la causa de ello podía ser la mayor variabilidad glucémica en los pacientes con tratamiento convencional.

Por variabilidad glucémica entendemos la frecuencia, amplitud, duración y velocidad de ascenso o descenso en las oscilaciones alrededor de la media de los valores glucémicos de un paciente. Puede hacerse una valoración integral de todo el perfil diario o considerar puntos específicos como las glucemias postprandiales.

Son muchos los operadores matemáticos empleados para valorar la variabilidad glucémica citándose, sin pretender incluir todos los propuestos, más de 20 operadores. Por otra parte, los valores con los cuales operar pueden ser conseguidos por muestreo de la glucemia obtenidos por el propio paciente, en general de 5 a 7 por día, o a través de monitorización continua, lo que ofrece un número mucho mayor con la consiguiente mejor información.

La hiperglucemia desarrolla su mecanismo lesivo por generación de especies reactivas de oxígeno que incrementan el estrés oxidativo y como consecuencia toda la cascada de hechos patogénicos involucrados en la lesión producida por glucosa: glucación proteica, vías de las hexosaminas, polioles, proteincinasa C, etc. Experimental-

mente todos los hechos anteriores se producen con mayor intensidad cuando se realizan modificaciones súbitas en los niveles de glucosa aunque sean inferiores a niveles permanentemente estable.

Para que un factor de riesgo sea considerado tal es necesario que, además de existir un sustrato fisiopatológico y asociación con el rasgo, la modificación del factor de riesgo induzca una disminución o desaparición del rasgo.

En cuanto a la hiperglucemia postprandial, como factor de riesgo cardiovascular hay un sustrato fisiopatológico, ya comentado, y una asociación mayor que la de la glucemia basal (DECODE y estudio de Coutinho); por otra parte, en fase de tolerancia normal a la glucosa en el estudio STOP NIDDM la disminución de glucemia postprandial se siguió de disminución de la morbilidad cardiovascular. Existe un metaanálisis, MERIA, con resultados similares en diabéticos tipo 2. Aunque no es un objetivo final, el descenso de la glucemia postprandial mediante una sulfonilurea de acción corta frente a una de acción prolongada se siguió de un menor espesor en la íntima arteria carotidea.

No se ha demostrado que la modificación de alguno de los operadores de variabilidad glucémica propuestos haya significado una mejora en cuanto a la aparición de complicaciones crónicas, dado que para ello se requiere un seguimiento y un volumen de pacientes que todavía no se ha llevado a cabo. Pero la existencia de un sustrato fisiopatológico y los hallazgos asociativos del DCCT hacen que sea lógica la esperanza de su influencia patogénica sobre las complicaciones crónicas.

A corto plazo se ha demostrado que las insulinas Glargina y Levemir generan una menor variabilidad glucémica que las intermedias con protamina. También, los análogos ultrarrápidos inducen una menor variabilidad glucémica con respecto a la insulina rápida humana. Exenatide induce asimismo una menor variabilidad glucémica con respecto a la insulina Glargina.

Podemos resumir diciendo que existe sustrato fisiopatológico, asociación y resultados de intervención incipientes que hacen pensar que el control de la variabilidad glucémica puede conducir a un descenso de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus y que las nuevas opciones terapéuticas, como los análogos ul-

*Patrocinada por la alianza Bristol-Myers Squibb y Astra Zeneca.

tracortos y prolongados de insulina y los análogos de GLP1, disminuyen la variabilidad glucémica.

Es necesario identificar operadores claros, especificar el procedimiento que se requiere para la obtención de las muestras, así como el número de las mismas, y posteriormente demostrar mediante estudios de intervención que la mejoría de la variabilidad glucémica se sigue de mejoría de las complicaciones de la diabetes mellitus.

Actualización sobre los algoritmos de tratamiento propuestos por las principales sociedades científicas

Pedro Conthe Gutiérrez

Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) publicaron no hace mucho tiempo un algoritmo muy difundido para el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2. Un grupo de expertos de ambas sociedades proponen un nuevo algoritmo que ha despertado cierta controversia y que se posiciona claramente estableciendo prioridades discutibles entre los medicamentos disponibles. Las aportaciones más destacables de este nuevo documento, que pretende integrar los nuevos datos aportados por los estudios ACCORD, ADVANCE, VADT y UKPDS-PTM, en fase de seguimiento abierto 10 años después de comunicarse el estudio, pueden resumirse en 2 puntos¹:

1. Se mantiene un objetivo de control glucémico < 7% de HbA_{1c}.

2. En cuanto al nuevo algoritmo propuesto, se enfatiza iniciar tratamiento con cambios de estilo de vida más metformina, y cambiar precozmente a nuevos regímenes en los pacientes que no logren los objetivos citados, en particular pautas con sulfonilureas e insulina. Se explica de forma rotunda la exclusión de rosiglitazona, posicionando, sin embargo, la pioglitazona en un segundo nivel terapéutico (“Less well validated therapies”), y se adopta una postura extremadamente cautelosa sobre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP)-4 (vildagliptina, sildagliptina), amparándose en el desconocimiento de seguridad cardiovascular a largo plazo, pero priorizando sorprendentemente a exenatide (análogo GLP-1).

El primer punto, que es principal objeto de esta reflexión, no es excesivamente controvertido, pues se mantiene en las recomendaciones previas² en base a los beneficios bien establecidos en reducir complicaciones micro y macrovasculares, que reconocidamente merman la calidad de vida de los pacientes, sin pretender ir más allá del objetivo < 7%, como abogaban otras directrices^{3,4}.

Los datos aportados por los estudios DCCT (DM1) y UKPDS (DM2) son claros e incontestables. Los nuevos datos de ADVANCE también refrendan una disminución de daño renal con un descenso de la HbA_{1c} > 7%, pero, sin embargo, sin grandes logros en eventos macrovasculares. Los resultados generales de los nuevos estudios ACCORD, ADVANCE, VADT no animan excesivamente a reducir la HbA_{1c} como norma general, más de un 7%, pero admiten algunos matices. Los estudios comparan más bien estrategias terapéuticas diferentes entre unos y otros, que niveles de descenso de HbA_{1c}, aunque se alcance el mismo. Además, en general han evaluado a pacientes con enfermedad muy avanzada¹⁰. Hay una clara sugerencia de beneficio en pacientes diabéticos de relativa corta evolución, menor riesgo y/o sin enfermedad cardiovascular establecida. Por el contrario, se ha apuntado a la hipoglucemia severa como posible y plausible causa neutralizadora del beneficio, fundamentalmente en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida⁹⁻¹¹. Los datos del seguimiento en fase abierta del estudio UKPDS sugieren que el beneficio macrovascular, eventos clínicos y mortalidad cardiovascular parecen requerir mayor tiempo de control glucémico para mostrar sus efectos beneficiosos. Posiblemente el mayor papel preventivo del control glucémico estricto se alcance antes de que se desarrolle la enfermedad cardiovascular clínica¹².

Por todo ello, una vez más, y como ocurre en otros campos de la terapéutica cardiovascular, se hace preciso individualizar el tratamiento de los pacientes, debiendo considerarse como fundamentales la existencia de historia de hipoglucemias y/o riesgo de presentarlas, los años de evolución de la diabetes, y la presencia de enfermedad vascular establecida. Muchos pacientes con un perfil más benigno o precoz de la enfermedad pueden beneficiarse de un control más intensivo, en especial los más jóvenes, sin enfermedad establecida y con bajo riesgo de hipoglucemia. Por el contrario, es plausible que en pacientes mayores con enfermedad establecida, a menudo arteriosclerosis avanzada, que presentan mayor tendencia a hipoglucemia grave con mayor riesgo lesivo de la misma, el control intensivo (HbA_{1c} 6,5% o menor), aporte más riesgos que beneficios^{8,10,11}. La controversia actual no debe en todo caso extrapolarse a los pacientes con mal control glucémico (> 8%), que es el escenario real en práctica clínica habitual en nuestro entorno¹³, e incluso en centros de excelencia¹⁴, y sería perverso que condujera a mayor nihilismo/inercia terapéutica, renunciando a conseguir objetivos glucémicos dentro de un abordaje integrador de la enfermedad.

En cuanto al segundo punto objeto de este comentario, la nueva propuesta de algoritmo, admite mucha mayor controversia, y sobre todo debe ser objeto de una crítica razonada. En primer lugar, es más que discutible aportar un nuevo algoritmo concreto, desplazando al difundido el último año con diversas opciones en un segundo paso tras metformina¹⁵, cuando existen escasas evidencias en resultados “cuerpo a cuerpo” entre distintos fármacos e incluso entre diferentes estrategias te-

terapéuticas, al menos en cuanto a objetivos “duros” de eventos clínicos o mortalidad cardiovascular. En segundo lugar, la estrategia propuesta tras metformina en el primer paso no parece tener en cuenta la importancia capital de la minimización de hipoglucemias, mayor valor de los inhibidores DPP4 y peor efecto adverso de sulfonilureas, así como la conveniencia de evitar aumento de peso, constante efecto adverso de glitazonas, sulfonilureas e insulina, debiendo ser todos ellos elementos muy a considerar a la hora de establecer la estrategia terapéutica. En este sentido no se explica claramente por qué la pioglitazona puede estar en un segundo paso terapéutico (*Less well validated therapies*), con sus reconocidos efectos adversos generando fracturas óseas¹⁶, y especialmente priorizada por delante de otros grupos terapéuticos. Tampoco los frecuentes efectos digestivos o la necesaria administración parenteral de los GLP1, introducidos en Estados Unidos en 2005 y recientemente en nuestro entorno, parecen ser objeto de consideración desfavorable, a pesar de la dudosa tolerancia y dificultad de aceptación de esta modalidad de tratamiento en nuestro entorno.

Por tanto, los criterios que han conducido a este nuevo algoritmo terapéutico propuesto para el tratamiento del paciente con diabetes tipo 2, que aporta un grupo de expertos, merece un debate abierto y existen propuestas más “abiertas” a la elección terapéutica individualizada. También debe citarse que en nuestro entorno el Ministerio de Sanidad y Consumo en el año 2008 propuso un algoritmo, priorizando aspectos económicos y basándose en una estrategia general de metformina - sulfonilureas. También la agencia británica *National Institute for Health and Clinical Excellence* ha difundido a mediados del año 2009 su nueva Guía en Diabetes¹⁷ aportando un algoritmo cuya aproximación resulta inicialmente compleja.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nathan D, Buse B, Davidson M, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:1-11.
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54.
3. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2008;32 Suppl 1. Disponible en: <http://www.diabetes.ca/for-professionals/resources/2008-cpg/>
4. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida. Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(1):e1-e49.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352:854-65.
7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
8. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008.
10. Skyler JS, Bergenfelz R, Bonow RO, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1).
11. Pérez A. Implicaciones clínicas de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT. *AV Diabetologo*. 2008;24(4):279-82.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
13. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2006;29:2528-38.
14. de la Calle H, et al. Evaluation on the compliance of the metabolic control aims in outpatients with type 2 diabetes mellitus in Spain. The TranSTAR study. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(12):446-50.
15. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
16. Meier C, et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):793-5.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87. Disponible en: www.nice.org.uk

mesa redonda

Diabetes tipo 2: y después de la metformina, ¿qué?

Moderadora: Margarita Alonso Fernández

Médico de Familia. Centro de Salud La Ería. Oviedo. Grupo de Diabetes de SEMERGEN.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tanto por su prevalencia como por las complicaciones crónicas que comporta y la elevada mortalidad que produce, se han convertido en un problema sociosanitario y económico de gran magnitud. Gran parte de la morbilidad asociada a sus complicaciones puede ser reducida en buena medida con intervenciones que consigan mantener los niveles de glucemia cercanos al rango de la normalidad.

La mayoría de las guías recomiendan iniciar el tratamiento con modificaciones de estilo de vida y, si en 2-3 meses no se consigue un control adecuado, añadir antidiabéticos orales (ADO). Se tiende a un tratamiento precoz y agresivo desde el inicio, e incluso estaría indicado, en ausencia de criterios de insulinización inmediata, iniciar tratamiento con ADO en el momento del diagnóstico.

Existe amplio consenso sobre el empleo de metformina como fármaco de elección en el primer escalón de tratamiento; no obstante, al tratarse de una enfermedad progresiva, muchos pacientes, tras un periodo de tiempo más o menos largo, presentan un deterioro progresivo del control glucémico. Llegado este momento se puede añadir a la monoterapia insulina basal o un segundo fármaco oral.

La asociación más experimentada es la de metformina + sulfonilureas; sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevos fármacos que han transformado el tratamiento de la DM2. La diversidad de opciones hace que cada vez resulte más difícil saber cuál es la terapéutica más adecuada; la elección dependerá de su eficacia, seguridad, tolerabilidad, coste, interacciones y características del paciente (edad, comorbilidad, años de evolución).

con la metformina para el control de la hiperglucemias en pacientes con diabetes tipo 2.

Se comercializaron por primera vez en 1950 y actúan estimulando la secreción de insulina al unirse al receptor (SUR)-1 de la célula β . Dentro de las SFU se prescriben hoy en día, casi mayoritariamente, las de segunda generación, ya que tienen mejores perfiles de seguridad y menos efectos adversos. Las SFU consiguen una reducción media en la glucemia basal de 60-70 mg/dl y del 1-2% de la hemoglobina glucosilada.

Desde su utilización siempre han estado sometidas a controversia, pero la realidad es muy tozuda y hasta la actualidad en todos los estudios y metaanálisis realizados han demostrado que son unos de los fármacos más seguros, eficaces y con una magnífica relación coste-efectividad. De todos los estudios realizados, sólo un estudio demostró aumento de la mortalidad cardiovascular (CV) (el UGDP), no demostrada más tarde en el UKPDS ni más recientemente en el estudio ADVANCE.

El estudio ADOPT, asimismo, notificó una menor incidencia de eventos CV (insuficiencia cardíaca congestiva [ICC] e infarto agudo de miocardio no fatal) entre los pacientes tratados con glibenclamida, en comparación con los que recibieron rosiglitazona o metformina ($p < 0,05$). El análisis provisional de los datos de otro estudio (RECORD) indicó mayor riesgo absoluto de ICC (1,7%), y en consecuencia de muerte, al utilizar rosiglitazona y metformina, respecto del uso de alguna sulfonilurea y metformina (0,8%).

El principal efecto adverso de las SFU es la hipoglucemia, siendo de carácter grave entre el 1,9 y el 3,5%. Dentro de los estudios de control glucémico intensivo, el estudio ADVANCE, que utilizaba glicazida en formulación de liberación retardada, los episodios de hipoglucemia fueron menos del 3% contra el 16% en el grupo ACCORD, siendo las características de las poblaciones de estos dos estudios muy parecidas. Y este dato fue tres veces menos frecuente que el observado en el estudio UKPDS, respecto al grupo en tratamiento intensivo con SFU.

Por último, el algoritmo de la ADA/EASD publicado recientemente (octubre 2008) coloca a las SFU entre las terapias básicas bien establecidas o de primera opción te-

Sulfonilureas

Javier Acha Pérez

Endocrinólogo. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

Dentro de los antidiabéticos orales (ADO), las sulfonilureas (SFU) son los fármacos más ampliamente utilizados junto

rapéutica, revalidadas últimamente gracias al estudio ADVANCE, aconsejando en caso de utilizarlas las de última generación. Asimismo, podemos concluir que las SFU presentan 3 ventajas adicionales en comparación con los otros fármacos hipoglucemiantes: menor costo, mayor experiencia con su empleo en la práctica clínica y evaluación más exhaustiva en ensayos clínicos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Belcher G, Lambert C, Goh KL, Edwards G, Valbuena M. Cardiovascular effects of treatment of type 2 diabetes with pioglitazone, metformin and gliclazide. *Int J Clin Pract.* 2004;58:833-7.
- Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
- Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
- Kahn SE, Haffner SM, et al; for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-43.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.

GLP-1 y GIP actúan estimulando la secreción de insulina e inhibiendo la de glucagón postprandial en respuesta a la ingesta de nutrientes, denominándose esta acción “efecto incretina”. Este efecto es dependiente de la glucemia, de manera que cuando los niveles de glucosa en sangre descienden por debajo de un determinado límite (aproximadamente 55 mg/dl) su efecto potenciador de la insulina e inhibidor del glucagón desaparece.

En la diabetes tipo 2 existe una disminución del denominado “efecto incretina” como consecuencia fundamentalmente de una reducción de los niveles de GLP-1 endógeno.

Por lo tanto, los inhibidores de la DPP-4 actúan aumentando el efecto incretina reducido en la diabetes tipo 2, estimulando la secreción de la insulina e inhibiendo la de glucagón. Dado el mecanismo de acción de estos fármacos no provocan hipoglucemias, a diferencia de las sulfonilureas. Los inhibidores de la DPP-4 tienen un efecto neutro con respecto al peso del paciente, evitándose así la ganancia del mismo que se observa habitualmente en aquellos tratados con sulfonilureas o glitazonas. Por otra parte, no son inferiores respecto a las sulfonilureas o glitazonas en su potencia reductora de A1c en combinación con metformina.

Es de relevancia la acción preservadora de las células beta que presentan los inhibidores de la DPP-4 en estudios realizados *in vitro* y la mejoría de los parámetros de función de las mismas objetivados en los diferentes estudios efectuados en población diabética.

El estudio de extensión de UKPDS ha demostrado que el control glucémico intensivo en fases muy precoces de la diabetes tipo 2 determina un “efecto herencia”, consistente en una protección micro y macrovascular a largo plazo. Disponer de fármacos efectivos en la reducción de la A1c en la combinación con metformina, que no provocan hipoglucemias ni incremento de peso (con lo que aumenta la adherencia al tratamiento) y con un probable efecto protector sobre las células beta a largo plazo, constituye una interesante alternativa terapéutica a nuestro alcance en el momento actual y que nos puede permitir obtener los resultados demostrados en el estudio de extensión de UKPDS.

Inhibidores de la DPP-4

Ignacio Llorente Gómez de Segura

Endocrinólogo. Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria. Tenerife.

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP) son fármacos que actúan inhibiendo la acción de la enzima DPP-4. Esta enzima inactiva las denominadas incretinas endógenas (GLP-1 y GIP) de manera inmediata tras su liberación desde el tracto intestinal al torrente circulatorio. La acción de estos fármacos permite, por lo tanto, que las incretinas endógenas incrementen su vida media en plasma, prolongando su acción.

mesa redonda

Enfermedades autoinmunes: situaciones clínicas tan frecuentes y desconocidas

Moderador: Juan Sergio Fernández Ruiz

Médico de Familia. Centro de Salud de Armilla. Granada. Presidente de SEMERGEN Andalucía.

GENERALIDADES

Son la consecuencia de una respuesta inmunológica contra componentes del propio huésped: autoanticuerpos. Prácticamente la totalidad de las moléculas del organismo humano pueden inducir la producción de autoanticuerpos, aunque no todos los autoanticuerpos son necesariamente patógenos.

Los autoanticuerpos son inmunoglobulinas producidas por un organismo contra estructuras propias: autoantígenos. La alteración del sistema de tolerancia por el cual el organismo es capaz de distinguir lo propio de lo ajeno, da lugar a un estado de autoinmunidad anormal y genera la aparición de enfermedades autoinmunes.

Los autoanticuerpos pueden estar dirigidos contra determinantes específicos de órganos concretos como, por ejemplo, tiroides, suprarrenales, islotes beta de Langerhans, o contra determinantes presentes en numerosos órganos como factor reumatoide (FR), anticuerpos anticitoplasmáticos (AAC), antinucleares (AAN), antifosfolípidos, anticitoplasma del neutrófilo (ANCA). Esta especificidad del órgano o no, de los autoanticuerpos, da lugar a la clasificación de las enfermedades autoinmunes en organoespecíficas y no organoespecíficas o sistémicas.

FACTORES ETIOPATOGENICOS

No se conocen con exactitud los factores etiopatogénicos de ninguna enfermedad autoinmune que alterando el sistema de tolerancia estén en la génesis de la enfermedad. A día de hoy se puede afirmar que son enfermedades poligénicas y multifactoriales, por lo que en su desarrollo interviene la predisposición genética asentada en múltiples genes y los factores ambientales. Actualmente las investigaciones apuntan al fenómeno de la apoptosis como también implicado en la génesis de la autoinmunidad.

Factores genéticos

La carga de la prueba de la implicación de factores genéticos viene determinada por la mayor incidencia en algunas etnias de ciertas enfermedades autoinmunes, tal es el caso de la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) o la diabetes mellitus tipo 1 y también por el hecho de observarse mayor frecuencia de una enfermedad entre los familiares de pacientes afectos (el 10% de los pacientes con LES tiene otros familiares afectos).

mico (LES) o la diabetes mellitus tipo 1 y también por el hecho de observarse mayor frecuencia de una enfermedad entre los familiares de pacientes afectos (el 10% de los pacientes con LES tiene otros familiares afectos).

Otra prueba de la implicación genética viene determinada por la diferencia entre gemelos monocigotos y dicigóticos a la hora de padecer determinada enfermedad autoinmune (la concordancia para padecer LES en monocigotos es del 57% y sólo del 5% en dicigotos; en el caso de la AR la concordancia es del 34% frente al 5% y del 50% frente al 10% si nos referimos a la diabetes tipo 1).

Es clásica la asociación entre determinados alelos del sistema HLA con enfermedades autoinmunes; así el antígeno HLA B27 está presente en el 96% de afectos de espondilitis anquilopoyética; el HLA DR4, está presente hasta en el 90% de los pacientes con AR.

Pero, siendo lo anterior importante, hemos de destacar que en sólo una pequeña proporción de individuos portadores de estos alelos se da la enfermedad, por lo que deben existir otros factores genéticos en su génesis aún no conocidos, a la vez que el hecho de que en gemelos monocigóticos se dé una concordancia máxima del 70% habla a favor de la existencia de otros factores ambientales al margen de la carga genética.

Factores ambientales

Agentes infecciosos

Estos agentes pueden inducir la enfermedades autoinmunes de muy diversas maneras: pueden funcionar como superantígenos; induciendo la modificación de un autoantígeno; mediante respuesta cruzada de algunos linfocitos T generados frente a un germen que reacciona frente a componentes del propio huésped (reactividad cruzada o mimetismo molecular).

Sustancias químicas

- Hidralazina y procainamida: capacidad de inducir la aparición de LES.
- Alfametildopa: capacidad de inducir anemia hemolítica.
- Halotano y ácido tienílico: capacidad de general Ac anticitocromo P450: hepatopatías.

Factores hormonales

Por mecanismos no conocidos se sabe de la influencia de las hormonas sexuales femeninas en la génesis de las enfermedades autoinmunes, afirmación que viene avalada por el predominio de estas enfermedades en las mujeres frente a los hombres.

En la tiroiditis de Hashimoto, la cirrosis biliar primaria y la hepatitis autoinmune la relación mujer/hombre es de 50 a 1. En el LES y la enfermedad de Parry-Graves-Basselbow la relación es de 9 a 1; y de 4 a 1 en la diabetes mellitus tipo 1 y la AR.

CLASIFICACIÓN

Se expone en la tabla adjunta.

Enfermedades sistémicas o no específicas de órgano
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Dermatomiositis y polimiositis
Artritis reumatoide
Espondilitis anquilopoyética
Granulomatosis de Wegener
Periarteritis nudosa
Enfermedad de Churg-Strauss
Vasculitis inducida (propiltiouracilo, hidralazina, carbamazapina, minociclina, metamizol, alopurinol)
Lupus inducido por fármacos
Artritis idiopática juvenil
Enfermedad de Behçet
Síndrome de Reiter
Enfermedades organoespecíficas
Miastenia gravis
Pérfido
Tiroiditis de Hashimoto
Celiaquía
Atrofia gástrica
Anemia perniciosa
Diabetes tipo 1
Colitis ulcerosa
Síndrome de Goodpasture
Mixedema primario
Enfermedad de Parry-Graves-Basselbow
Enfermedad de Addison
Uveítis
Tiroiditis de De Quervain
Esclerosis múltiple
Mixtas (afectan fundamentalmente a un órgano pero con autoanticuerpos frente a estructuras antigenicas diversas)
Cirrosis biliar primaria
Hepatitis autoinmune
Síndrome de Sjögren
Psoriasis
Colitis ulcerosa
Enfermedad de Crohn

Diagnóstico de presunción en Atención Primaria de las enfermedades autoinmunes más frecuentes

Félix Zubiri Sáenz

Médico de Familia. Centro de Salud Iturrama. Pamplona. Presidente de SEMERGEN-Navarra.

Las enfermedades autoinmunes sistémicas junto con las reumatológicas constituyen un grupo de entidades caracterizadas por su heterogeneidad.

En la ponencia que presentamos resumimos las manifestaciones clínicas y alteraciones del laboratorio más significativas de algunas enfermedades que, por su frecuencia o importancia, podrían ser subsidiarias de un diagnóstico de presunción en la consulta diaria del médico de familia. Comentamos en esta exposición la utilidad de los anticuerpos más conocidos que tienen una relevancia en el diagnóstico y seguimiento clínico de los procesos autoinmunes, así como en la delimitación de subgrupos con implicación pronóstica.

Abordamos también el estudio general básico, dirigido a la enfermedad autoinmune sistémica y a la enfermedad reumática. Detallamos especialmente la clínica, las pruebas complementarias, el laboratorio y el diagnóstico de presunción de aquellos procesos más “accesibles” para el médico de Atención Primaria, entre los que se encuentran algunas enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, sarcoidosis, etc.). En este mismo contexto de procesos autoinmunes, incidimos también sobre las vasculitis (arteritis de células gigantes y polimialgia reumática, poliarteritis nodosa, Schönlein-Henoch, etc.) y sobre las artropatías inflamatorias (artritis reumatoide, artritis reactivas). Y para finalizar, exponemos algunas osteoartropatías y enfermedades afines como son las artritis microcristalinas y la fibromialgia, esta última de gran incidencia en las consultas del médico de familia en el momento actual. En resumen, presentamos una ponencia acotada sobre algunas enfermedades autoinmunes, con el fin de poder establecer un juicio clínico de presunción orientativo en Atención Primaria, tras haber realizado primeramente en el enfermo un estudio general básico, y posteriormente un estudio dirigido a enfermedad autoinmune sistémica y a enfermedad reumática.

mesa redonda

Optimización del manejo y tratamiento de la dislipemia en Atención Primaria

Moderador: Gustavo Rodríguez Roca

Médico de Familia. Centro de Salud de La Puebla de Montalbán. Toledo.

¿Cómo tenemos controlados a nuestros pacientes en España?

Adalberto Serrano Cumplido

Médico de Familia. Centro de Salud de Repélega. Portugalete. Vizcaya.

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte en los países occidentales. En el origen de la mayoría de estos eventos cardiovasculares está la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica.

En el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica intervienen una serie de factores de riesgo, lo que le da un carácter multifactorial al origen de esta enfermedad. Uno de los factores implicados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica es el colesterol.

No es la hipercolesterolemia la única alteración lipídica relacionada con la enfermedad arteriosclerótica. Otras fracciones lipídicas, como las cifras bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), las cifras elevadas de triglicéridos o de Lp(a), también han sido relacionadas con la enfermedad arteriosclerótica.

Fue el descubrimiento y utilización de las estatinas lo que de alguna forma vino a revolucionar el tratamiento y prevención de la enfermedad cardiovascular de origen arteriosclerótico.

En las últimas dos décadas hemos asistido a la realización y publicación de numerosos ensayos clínicos que, en diferentes circunstancias, han puesto de manifiesto los beneficios del empleo de estatinas en la enfermedad arteriosclerótica. Con el desarrollo de estatinas cada vez más potentes se ha podido ir alcanzando cada vez niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) cada vez más bajos, demostrando un mayor beneficio en la prevención de los eventos cardiovasculares.

En paralelo a este nuevo conocimiento, las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas plasmadas en distintas guías se han ido modificando haciendo

que el objetivo de LDL a conseguir sea cada vez más estricto. Todas estas guías han sido ampliamente difundidas y discutidas, consiguiéndose que un gran número de médicos tengan el suficiente conocimiento de ellas.

Pero, a pesar de ello, el número de pacientes que alcanzan los objetivos de LDL, en función del riesgo que se les asigna, es insuficiente, siendo mucho menor en aquellos sujetos que etiquetamos como de alto riesgo.

Así, en el estudio Hispalipid publicado en el año 2006, el 15,1% de los pacientes de alto riesgo, el 29,6% de los pacientes considerados de riesgo moderado y el 58,5% de los pacientes considerados de bajo riesgo tenían su c-LDL en los objetivos marcados según su categoría de riesgo.

En datos más recientes surgidos del estudio Dysis-España, el número de pacientes que alcanzan los objetivos de LDL ha mejorado respecto al del estudio Hispalipid, pero aún estamos lejos del control óptimo. Este desfase en el control de LDL es más importante en aquellos pacientes considerados de riesgo cardiovascular alto y fundamentalmente en las mujeres.

Pero estos y otros datos están obtenidos en aquellos pacientes en tratamiento hipolipemiante en los que, por lo tanto, sus médicos han aceptado que precisan un tratamiento con fármacos hipolipemiantes y, a pesar de ello sólo la mitad de los pacientes alcanzan sus objetivos.

El conocimiento actual nos indica que la consecución de los objetivos de LDL es una herramienta fundamental en la disminución del riesgo cardiovascular que, claramente, infrutilizamos según los datos de los que disponemos.

Seguramente las causas de que esto sea así son numerosas y pasan por la actitud tanto del médico como del paciente.

Conocer los datos, valorar los comportamientos de los médicos y los pacientes, clarificar los objetivos lipídicos en los pacientes en función de su riesgo e identificar claramente a los pacientes que van a beneficiarse del tratamiento hipolipemiante hará que el control del c-LDL y de otras fracciones lipídicas conduzca a una mayor reducción de los eventos cardiovasculares.