



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



EL ARTÍCULO DEL MES

Tiotropio versus salmeterol para la prevención de las exacerbaciones de la EPOC

Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beek KM, et al. POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364:1093-103.

Antecedentes: Las directrices de tratamiento de las guías de práctica clínica recomiendan el uso de broncodilatadores inhalados de acción prolongada para aliviar los síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en estadio moderado a muy grave, pero no especifica si el agente preferido es un fármaco anticolinérgico de acción prolongada o un β_2 -agonista. En este estudio se investigó la superioridad del fármaco anticolinérgico tiotropio frente al β_2 -agonista salmeterol en la prevención de las exacerbaciones de la EPOC.

Métodos: Estudio de grupos paralelos durante un año, aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento para comparar el efecto del tratamiento con 18 μg de tiotropio una vez al día frente a 50 μg de salmeterol dos veces al día sobre la incidencia de las exacerbaciones moderadas o graves en pacientes con EPOC moderada a muy grave y antecedentes de exacerbaciones en el año anterior.

Resultados: Un total de 7.376 pacientes fueron asignados de forma aleatoria y tratados con tiotropio (3.707 pacientes) o salmeterol (3.669 pacientes). El tiotropio comparado con salmeterol retrasó el tiempo de la primera exacerbación (187 versus 145 días), con una reducción del 17% en el riesgo (razón de riesgos [HR] 0,83; 95% intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 0,77 a 0,90; $p < 0,001$). El tiotropio también retrasó el tiempo de la primera exacerbación grave (HR: 0,72; IC 95%: 0,61 a 0,85; $p < 0,001$), redujo el número anual de exacerbaciones moderadas o graves (0,64 vs 0,72; riesgo relativo [RR]: 0,89; IC 95%: 0,83 a 0,96; $p = 0,002$) y disminuyó el número anual de exacerbaciones graves (0,09 vs 0,13; RR: 0,73; IC 95%: 0,66 a 0,82; $p < 0,001$). En conjunto, la incidencia de acontecimientos adversos graves y de efectos adversos que motivaron la interrupción del tratamiento fue similar

en los dos grupos de estudio. Hubo 64 muertes (1,7%) en el grupo de tiotropio y 78 (2,1%) en el grupo de salmeterol.

Conclusiones: Estos resultados muestran que en pacientes con EPOC moderada a muy grave, el tiotropio es más eficaz que el salmeterol en la prevención de las exacerbaciones.

Comentarios

La historia natural de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está fuertemente vinculada a la presencia de exacerbaciones, las cuales conllevan un aumento de la respuesta inflamatoria tanto a nivel pulmonar como sistémico. Las exacerbaciones de la EPOC se consideran episodios de inestabilidad clínica, que se acompañan de un empeoramiento de los síntomas y favorecen la progresión de la enfermedad al acelerar la disminución de la función pulmonar. El impacto de las exacerbaciones es importante puesto que reduce la actividad física de los pacientes, empeora la calidad de vida, aumenta el riesgo de mortalidad y son la causa de un consumo significativo de recursos sanitarios. Por tanto, cualquier exacerbación que pueda evitarse tendrá un notable efecto beneficioso para el paciente y para los sistemas de salud.

Los broncodilatadores de larga acción, ya sean anticolinérgicos o beta₂-agonistas, representan el tratamiento de primera línea para los pacientes con EPOC moderado a muy grave, si bien las directrices terapéuticas de las guías de práctica clínica no especifican cual de ellos es el de elección. En trabajos previos, se observó que tiotropio y salmeterol eran capaces de reducir el número de exacerbaciones; sin embargo, no hay estudios directos que comparen el efecto de ambos broncodilatadores. En el presente ensayo se comparó el efecto de tiotropio frente a salmeterol a lo largo de un año sobre las exacerbaciones moderadas o graves en pacientes con EPOC moderada a muy grave. En conjunto, tiotropio fue significativamente superior a salmeterol en todas las variables analizadas. Los efectos beneficiosos de tiotropio comenzaron en el primer mes de tratamiento y se mantuvieron durante todo el año de seguimiento. Además se observó que los resultados de tiotropio sobre las exacerbaciones fueron independientes de la toma o no de corticoides inhalados; tampoco hubo empeoramiento entre los pacientes que tomaban corticoides inhalados al iniciar el estudio y lo suspendieron a lo largo del mismo. No hubo diferencia entre ambos fármacos en cuanto a los efectos adversos.

En conclusión, los resultados de este estudio demuestran el valor añadido que aporta tiotropio sobre las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderado a muy grave, y apoyarían situarlo como broncodilatador de primera elección en este grupo de enfermos. Estos resultados irían en concordancia con el efecto aditivo observado al asociar tiotropio a fármacos netamente antiinflamatorios como roflumilast, que ha demostrado unos efectos beneficiosos sobre las exacerbaciones en pacientes con EPOC grave tipo bronquitis crónica.

La HbA1c, un marcador de diabetes, enfermedad cardiovascular y muerte en población adulta no diabética[☆]

Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated Hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 2010;362:800-11.

Resumen

Justificación: La glucemia plasmática en ayunas (GPA) es el método diagnóstico convencional de la diabetes. Recientemente, también se ha recomendado utilizar la hemoglobina glucosilada (HbA1c) como herramienta diagnóstica.

Métodos: Se comparó el valor pronóstico de la GPA y de la HbA1c para la identificación de adultos con riesgo alto para desarrollar diabetes o enfermedad cardiovascular (ECV). Se determinó la HbA1c en muestras de sangre completa en una cohorte de 11.092 adultos estadounidenses con una edad media de 56,7 años, de raza blanca o negra (23%), sin historia de diabetes ni ECV, pertenecientes al estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) (período 1990-1992), seguidos durante 15 años.

Resultados: El valor basal de la HbA1c se asoció al desarrollo de diabetes y ECV. Para valores de HbA1c < 5,0%; 5,0-5,4%; 5,5-5,9%; 6,0-6,4% y ≥ 6,5%, los *hazard ratio* (HR) ajustados (con sus intervalos de confianza al 95%) para el desarrollo de diabetes fueron 0,52 (0,40-0,69); 1,00 (referencia); 1,86 (1,67-2,08); 4,48 (3,92-5,13) y 16,47 (14,22-19,08), respectivamente. Para el desarrollo de enfermedad coronaria, los HR fueron 0,96 (0,74-1,24); 1,00 (referencia); 1,23 (1,07-1,41); 1,78 (1,48-2,15) y 1,95 (1,53-2,48), respectivamente. Los HR para ictus isquémico fueron similares. En contraste, la relación entre HbA1c y mortalidad de cualquier causa presentó una curva en J. Todas estas asociaciones permanecieron significativas después de ajustar por el nivel de GPA basal. La asociación de GPA y el riesgo de ECV o muerte por cualquier causa no fue significativa en los modelos ajustados por todas las covariantes y por la HbA1c. Para la enfermedad coronaria, las medidas de discriminación del riesgo mostraron una

J.M. Varela Aguilar, Grupo EPOC-SEMI, CIBER de Epidemiología y Salud Pública
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España
Correo electrónico: jmvarelaa@gmail.com

doi:10.1016/j.rce.2011.05.002

marcada mejoría cuando se añadió la HbA1c a los modelos que incluían la GPA.

Conclusiones: En este estudio de base poblacional de adultos no diabéticos la HbA1c, en comparación con la GPA, se asoció a un riesgo similar de diabetes incidente y a un mayor riesgo de ECV y de mortalidad total. Estos datos refuerzan el uso de la HbA1c como prueba diagnóstica de la diabetes.

Comentarios

Hasta ahora, la GPA era el método diagnóstico tradicional de la diabetes, mientras que la HbA1c se empleaba para valorar el control glucémico en pacientes diabéticos. Desde 2010 la *American Diabetes Association* (ADA) incluye en sus recomendaciones el uso de la HbA1c para el diagnóstico de diabetes en base a la asociación establecida entre HbA1c y enfermedad microvascular. Comparada con la GPA, la HbA1c ofrece como ventajas su menor variabilidad intraindividual y no requerir ayuno para su determinación.

Este estudio demuestra que la HbA1c es un buen predictor de desarrollo de diabetes en la población no diabética, similar a la GPA. Además, la HbA1c a diferencia de la GPA es un marcador independiente de riesgo cardiovascular y de mortalidad global en adultos sin diabetes. Según los autores, la HbA1c es un marcador de riesgo coronario superior a la GPA. En base a estos resultados, los niveles de HbA1c en rango normal o prediabético pueden identificar a sujetos en riesgo de enfermedad coronaria, ictus y muerte, lo que sugiere que la HbA1c es un marcador útil de riesgo cardiovascular y de mortalidad global.

Aunque el papel causal de la glucemia en el desarrollo de ECV no está bien establecido, este estudio demuestra que la HbA1c en rango normal puede ser un marcador útil de ECV. Valores de HbA1c > 6% pueden identificar a sujetos con riesgo elevado de desarrollar no solo diabetes, también ECV y muerte. A pesar de las diferencias raciales en la HbA1c (los negros presentan mayores niveles basales de HbA1c), la raza no modificó su asociación con diabetes, ECV y muerte, por lo que este estudio no apoya la definición de diferentes puntos de corte de HbA1c por grupos raciales para la identificación de personas en riesgo cardiom metabólico.

Entre las limitaciones del estudio se debe destacar que solo se dispuso de una determinación de HbA1c (y no de dos, como recomienda la ADA) y que la diabetes fue autorreferida por los pacientes. Debido a la naturaleza observacional del estudio, no pueden descartarse la existencia de potenciales variables de confusión. Entre sus fortalezas, destacar que se trata de uno de los mayores

[☆] En nombre del Grupo de Diabetes y Obesidad de la Sociedad Española de Medicina Interna.