

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<sup>☆</sup>

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

<sup>☆</sup> En nombre del Grupo de Diabetes y Obesidad de la Sociedad Española de Medicina Interna.

estudios comunitarios que valora la utilidad de la HbA1c para la predicción de diabetes, ECV y muerte a largo plazo. Además, incluye una importante representación de población negra, lo que ha permitido analizar posibles diferencias interraciales en la capacidad predictiva de la HbA1c.

## Uso de inhibidores de la bomba de protones, fractura de cadera y cambio en la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas Resultados del Women's Health Initiative

Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton Pump Inhibitor Use, Hip Fracture, and Change in Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. Results From the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010;170:765-771.

**Antecedentes:** Los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) han mostrado de forma inconsistente una asociación con fracturas osteoporóticas. En este trabajo se evalúa la asociación del uso de IBP con repercusiones clínicas sobre el hueso (fractura, densidad mineral ósea [DMO]).

**Métodos:** Estudio de cohortes prospectivo que incluyó a 161.806 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años de edad, sin antecedentes de fractura de cadera, participantes en el *Women's Health Initiative* (WHI) con una media (DS) de seguimiento de 7,8 (1,6) años. Los análisis se realizaron para 130.487 mujeres con información completa. La información sobre la medicación se tomó directamente examinando los envases de medicamentos durante las entrevistas personales (al inicio y al tercer año). Las principales medidas de la evolución clínica fueron las fracturas referidas por el paciente (de cadera, vertebrales clínicas, antebrazo o muñeca, y fracturas en total) y en una submuestra, cambio en la DMO a los tres años (tres localizaciones de densitometría).

**Resultados:** Entre las 1.005.126 personas/años de seguimiento, se produjeron 1.500 fracturas de cadera, 4.881 fracturas de antebrazo o de muñeca, 2.315 fracturas vertebrales clínicas, y un total de 21.247 fracturas. Tras el ajuste multifactorial el cociente de riesgo *Hazard ratio* (HR) para el uso actual con IBP fue 1,00 (intervalo de confianza [IC] 95%, 0,71-1,40 para la fractura de cadera, 1,47 [IC 95%: 1,18-1,82] para la fractura vertebral clínica, 1,26 [IC 95%: 1,05-1,51] para la fractura de antebrazo o de muñeca, y 1,25 [IC 95%: 1,15-1,36] para las fracturas totales). Las mediciones de la DMO al inicio no variaban entre los que tomaban y no tomaban IBP. La toma de IBP se asoció solamente con un efecto marginal de cambio en la DMO en cadera a los tres años ( $p = 0,05$ ) pero no en otras localizaciones.

R. Gómez Huelgas  
Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CB06/003)  
Correo electrónico: ricardogomez@hotmail.com

doi:10.1016/j.rce.2011.05.011

**Conclusión:** La toma de IBP no se asoció con fracturas de cadera, pero se asoció de forma discreta con la aparición de fracturas vertebrales clínicas, de antebrazo o muñeca, y fracturas totales.

### Comentario

Los IBP constituyen un grupo de medicamentos de uso muy amplio. En el año 2005 se publicó la observación de la presencia de fracturas vertebrales múltiples en un grupo de pacientes con esofagitis por reflujo tratados con IBP. Varios estudios epidemiológicos de gran tamaño publicados con posterioridad sugieren que el uso de IBP se asocia a un riesgo aumentado de fracturas osteoporóticas, si bien no se ha podido confirmar un mayor riesgo de fractura de cadera en alguno de ellos.

La posible asociación entre IBP y riesgo de fractura se ha investigado en la cohorte del WHI, un estudio prospectivo a gran escala en mujeres posmenopáusicas. Se encontró un incremento del riesgo del 25% para cualquier fractura entre los tomadores de IBP y cercano al 50% para la fractura vertebral clínica, mientras que no se apreció un incremento del riesgo de fractura de cadera. Otros datos a reseñar son que el riesgo aumentado de fractura se observó en las pacientes menores de 70 años (30% de incremento) y en las que no habían tenido fracturas previas (30% de incremento). No se encontró relación entre el riesgo de fractura y el tiempo de toma de IBP. Se observó un ligero incremento en la DMO en todos los grupos y localizaciones, si bien dicho incremento fue menor en cadera en las pacientes que tomaban IBP.

En resumen, este estudio aporta algunos datos valiosos para tratar de esclarecer el problema de la posible asociación entre IBP y riesgo de fractura, que aún presenta mucha incertidumbre. A la luz de esta incertidumbre los médicos deberíamos considerar en primer lugar si la prescripción de IBP es necesaria para el paciente y, en caso de serlo, ajustar la dosis y tiempo de tratamiento a la situación. En esa dirección van las recomendaciones de la *Food and Drug Administration* (FDA) y las normas de la buena práctica clínica.

J.A. Blázquez Cabrera, Ex Coordinador del Grupo de Osteoporosis FEMI-SEMI  
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España  
E-mail address: jblazquez@sescam.jccm.es

doi:10.1016/j.rce.2010.10.014