

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Efecto del alopurinol en la progresión de enfermedad renal y riesgo cardiovascular.

Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, Arroyo D, Luño J. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. Clin J Am Soc Nephrol 2010 Aug;5(8):1388-93.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DM:** diabetes mellitus; **EA:** efectos adversos; **FGe:** Filtración Glomerular estimada (en ml/min/1,73 m²); **HR:** hazard ratio; **HTA:** hipertensión arterial; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **PLAC:** placebo; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo.
NOTA: Los beneficios y riesgos están calculados por riesgos acumulados salvo que se indique otra modalidad. Los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro porcentaje.

I. INTRODUCCIÓN.

La excreción renal de ácido úrico está disminuida en pacientes con enfermedad renal crónica, lo cual puede dar lugar a hiperuricemia si esto no es compensado por la excreción gastrointestinal. La hiperuricemia se ha relacionado con hipertensión y enfermedad cardiovascular. Dos recientes estudios observacionales han mostrado una asociación entre el ácido úrico sérico y la mortalidad. El alopurinol reduce el tenor de ácido úrico sérico por inhibición de la *xantina oxidasa*, por lo que podría reducir el porcentaje de eventos cardiovasculares. Este ensayo clínico pretende probar experimentalmente la verosimilitud de esa hipótesis.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO.

El objetivo primario es evaluar el efecto del alopurinol en pacientes con enfermedad renal crónica [definida como una tasa de filtrado glomerular estimada (FGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m²] utilizando dos variables intermedias: a) la reducción de los marcadores de la inflamación; y b) la reducción en el número de pacientes con progresión la enfermedad renal (definida con una caída de FGe mayor de 0,2 ml/min/1,73 m²/mes). Se plantean también como objetivo secundario dos variables de resultados en salud: a) la disminución de eventos cardiovasculares; y b) la disminución de de hospitalizaciones.

Duración planificada: No lo especifican.

B) TIPO DE ESTUDIO.

ECA controlado con placebo, abierto para pacientes y médicos que hacen el seguimiento, cegado para los evaluadores de eventos y analistas del laboratorio, y monocéntrico.

Nivel de significación 5% (2 colas), pero no indica el riesgo basal en el tiempo de la variable principal limitante¹, ni el objetivo de mejora con el tratamiento, ni la potencia estadística, por lo que no hay forma de conocer cómo se calculó el tamaño de la muestra.

Las diferencias de medias se calculan mediante la *t* de Student en variables paramétricas y el test de Wilcoxon o Mann-Whitney para variables no paramétricas. Para comparar las medias en los tres periodos (basal, 6 meses y 12 meses) se realiza un análisis de varianza (ANOVA uno o dos factores). Las diferencias de supervivencia de algunas variables categóricas se hacen mediante análisis de Kaplan Meier, y la *p* para la diferencia ente ambas curvas de supervivencia se calculan mediante el test de log-rank. Las diferencias entre las variables categóricas se calculan mediante la prueba de chi cuadrado, y los HR con sus IC 95%, se calculan mediante el modelo de regresión de Cox, tanto para la cohorte original como para los ajustes por las covariables.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

¹ El tamaño de la muestra debería ser el que obtenga un mayor número de pacientes de entre las variables principales.

1º Criterios de inclusión: 1) Enfermedad renal, definida como $FGe^2 < 60$ ml/min/1,73m²; 2) Situación clínica estable en términos de no hospitalización o no eventos cardiovasculares en los tres meses previos al reclutamiento; 3) Función renal estable, definida como valores de creatinina que no se hayan incrementado en un 50% en los tres meses previos al reclutamiento.

2º Criterios de exclusión: Pacientes con historia de intolerancia al alopurinol, tratamiento con alopurinol al inicio del estudio, infecciones activas o enfermedades inflamatorias, VIH positivos, hepatopatía crónica o en tratamiento con inmunosupresores.

D) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

1º Variables primarias: 1) Progresión la enfermedad renal (definida con una caída de FGe mayor de 0,2 ml/min/1,73 m²/mes).

2º Variables secundarias: a) Eventos CV, constituidos por [IAM, Angina inestable ACV, Ateroembolismo o patología arterial aguda de miembros inferiores, arritmia severa: bloqueo auriculoventricular completo o fibrilación ventricular o muerte súbita]; b) Hospitalizaciones; c) Enfermedad renal terminal que requiere diálisis; d) Mortalidad por todas las causas.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, mediante una lista creada por un ordenador.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: No se especifica.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Intervención: Grupo de alopurinol, 57 pacientes.

b) Control: Grupo de placebo, 56 pacientes.

3º ¿Resultaron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí. Resumidamente fueron: Edad 71,7 años; **FGe 40 ml/min/1,73 m² (DE 11,7)**; Cistatina C sérica 1,9 mg/L; Creatinina sérica 1,75 mg/dl; Ácido úrico 7,6 mg/dl; Proteína C Reactiva 3,9 mg/L; Fibrinógeno sérico 378 mg/dl; Velocidad de Sedimentación Globular 17 mm/h; Hemoglobina 14 g/dl; Albúmina sérica 4,35 g/dl; Albuminuria 35,5 mg/día. COMORBILIDADES: Diabetes 37,2%; Cardiopatía isquémica 23%; Enf cerebrovascular 3,5%; Enf vascular periférica 5,3%. MEDICACIONES EN EL INICIO: Tiazidas 24,8%; Diuréticos del asa 33,6%; ARA II o IECA 78%; Antagonistas del calcio 29,2%; Estatinas 23%; Antiagregantes 16,5%.

4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y para médicos que hacen el seguimiento?: No, pues fue abierto. **¿Y para los médicos evaluadores que asignan los eventos?:** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABADONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados.

Alopurinol 100 mg/día al grupo de intervención. En los dos grupos se continuaron los antihipertensivos, hipolipemiantes y antiagregantes y se ajustaron de acuerdo a las condiciones clínicas individuales de los pacientes³.

Las variables de laboratorio se midieron en el inicio, a los 6 y 12 meses. La función renal se midió en el inicio y a los 6, 12 y 24 meses.

² La tasa de filtración glomerular estimada (FGe) se calculó mediante la fórmula MDRD-4 = $175 \times ([\text{creatinina sérica en mg/dl}]^{-1,154} \times (\text{edad en años})^{-0,203}$. Para las mujeres y los no blancos, el producto de esta ecuación se multiplicó por un factor de corrección de 0,742 y 1,21, respectivamente.

³ Esto constituirá una de las limitaciones de este estudio, como mencionamos en la discusión.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Media 23,4 meses (DE 7,8).

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

1) Los **abandonos del tratamiento** fueron 6 (10,5%) en el grupo de alopurinol frente a 9 (16,1%), diferencia no estadísticamente significativa ($p=0,385$).

2) Las **pérdidas durante el seguimiento** fueron 3 (5,3%) en el grupo de alopurinol frente a 6 (10,7%), diferencia no estadísticamente significativa ($p=0,284$).

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Sí, informan que se hizo el “análisis por intención de tratar”.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primarias y secundarias:

Mostramos los resultados al final en la **tabla 1**.

2º Efectos adversos: Informan de 2 eventos gastrointestinales con abandono en el grupo de alopurinol frente a 0 en el grupo de control y de no haber encontrado efectos adversos de la función hepática.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio: Las mostramos en la primera parte de la tabla de resultados.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: No lo cita el artículo.

IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

<p>¿Pregunta clara y precisa?: La pregunta no es meridianamente clara y precisa.</p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí</p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: No lo informan</p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos en la baseline entre ambos grupos? Sí, pero los investigadores informan que no han podido garantizar que se mantuviera equilibrado con la medicación concomitante de base a lo largo del ensayo.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento y para los pacientes? No, No ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio? Sí</p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto? Sí</p> <p>¿Se contabilizaron los abandonos? Sí. ¿Y las pérdidas? Sí, pero el % es elevado y puede modificar el efecto con un análisis de sensibilidad.</p> <p>¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”? Sí</p>

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA-BAJA. La rebaja de la calidad se justifica por:

1) Le falta el objetivo de mejora desde un riesgo basal (que no cita) de la variable principal limitante (que tampoco cita) en un tiempo planificado de seguimiento (que tampoco cita). La pregunta se refiere ambiguamente a una mejora en los indicadores de la inflamación (sin especificar qué considera clínicamente mejora), al número de pacientes con progresión de la enfermedad renal, a los eventos cardiovasculares y hospitalizaciones. En ningún caso citan cuál es el porcentaje de riesgo basal que pretende mejorarse ni qué porcentaje de mejora considera clínicamente relevante.

2) En el mejor de los casos se trataría de un diseño PROBE, es decir, abierto para pacientes y médicos que hacen el seguimiento.

3) Los autores mencionan que, aunque no hubo diferencias entre ambos grupos en las medicaciones en el inicio, éstas pueden haber sido modificados durante el estudio de acuerdo a las buenas prácticas clínicas, y no puede descontarse completamente la contribución de estatinas, antiagregantes y diuréticos en la reducción del riesgo cardiovascular y en la preservación de la función renal.

4) El porcentaje de pérdidas es elevado y puede modificar el efecto con un análisis de sensibilidad.

K) CONFLICTOS DE INTERESES.

Ninguno.

V) COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

1) La **Diferencia en la tasa de filtración glomerular estimada (ml/min/1,73 m²) respecto al inicio**, y hemos obtenido es **-4,60 (-1,09 a -8,11)**, con una potencia estadística del 73,50%.

Los autores señalan en el artículo que encontraron una correlación inversa entre la variación de los niveles de ácido úrico y de la FGe a los 24 meses de seguimiento ($r = -0,375$, $p = 0,001$). Una $r = -0,375$ significa que el alopurinol explica el 37,5% del cambio (mejoría por aumento) en la FGe, pero no explica el 62,5% restante. Se trata de una correlación entre moderada y débil.

A pesar de la estandarización de las pruebas de creatinina sérica, las estimaciones de la FG se mantienen relativamente imprecisas, porque existen variaciones de la creatinina sérica que no son determinantes de la FGe, lo cual puede suceder en la enfermedad aguda y la crónica. Esta imprecisión puede potencialmente resultar en una mala clasificación de los pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m² que tienen enfermedad renal crónica, dando lugar a innecesarias las intervenciones diagnósticas y terapéuticas⁴.

2) Para calcular las **Diferencias del ácido úrico sérico entre el inicio y el final** hemos obrado como con la variable anterior, obteniendo una diferencia de medias en mg/dl de **1,90 (1,14 a 2,66)**, con una potencia estadística del **99,87%**.

3) Nuestros cálculos por riesgos acumulados para la variable "**Hospitalizaciones**" encuentran un beneficio significativo, con un **NNT 5 (3 a 39)** en 2 años, que estimamos de magnitud de efecto alto, si bien no concluyente porque la potencia resultante fue del 56,45%.

4) Mencionan que el alopurinol enlentece la progresión de enfermedad renal, porque en el borde de la significación estadística obtienen un HR 0,53 (0,28-0,99) entre el % de pacientes que tienen una caída de la FGe < 0,2 ml/min/1,73 m²/mes en el grupo de intervención y el grupo de control. Sin embargo, no revelan ninguno de estos %, y sin conocer como mínimo uno de estos dos datos no puede estimarse la relevancia clínica.

5) Durante este tiempo hubo 0 muertes en el grupo de alopurinol frente a las 2 del control, pero la diferencia no es estadísticamente significativa.

6) Las diálisis fueron 1 (1,75%) y 1 (1,79%) respectivamente, y por tanto similares en ambos grupos.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 71,7 años con enfermedad renal crónica moderada (tasa de filtración glomerular 40 ml/min/1,73 m²) y con elevado ácido úrico sérico (7,6 mg/dl), según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación débil a favor** de añadir el alopurinol a la medicación de base.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS.

1º Resultados en salud.

Es alta la magnitud del efecto en la reducción de "Hospitalizaciones", pero no concluyente (potencia insuficiente).

⁴ Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function — measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006;354:2473-83.

Los riesgos añadidos por el alopurinol son marginales respecto a los riesgos basales de estos pacientes.

2º Variables intermedias.

Son moderados los beneficios en la tasa de filtración glomerular estimada. La reducción del ácido úrico es la esperada por el efecto del alopurinol.

B) INCONVENIENTES. No supone inconvenientes añadidos a la medicación habitual.

C) COSTES. El coste tratamiento día es de 0,03 euros

VI. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: Sí.

Tabla 1: Paciente de 71,7 años con enfermedad renal crónica moderada (tasa de filtración glomerular 40 ml/min/1,73 m²) y con elevado ácido úrico sérico (7,6 mg/dl)

Estudio Goicoechea y col., mediana de seguimiento 2 años.

VARIABLES CUANTITATIVAS	Media (DE) ALOPURINOL; n= 57	Media (DE) PLACEBO; n= 56	Diferencia de medias (IC 95%)	Potencia	Valor de p para la diferencia
VARIABLE PRINCIPAL TOMANDO LOS DATOS DE LOS AUTORES					
Diferencia en la tasa de filtración glomerular estimada (ml/min/1,73 m ²) respecto al inicio	1,3 (9,81)	-3,3 (8,97)	-4,60 (K11-1,09 a -8,11)	73,50%	0,011
Diferencia en el ácido úrico sérico (mg/dl) respecto al inicio	-1,6 (2,03)	0,3 (2,02)	1,90 (1,14 a 2,66)	99,87%	0,000

VARIABLES CUALITATIVAS	nº eventos (%) ALOPURINOL; n= 57	nº eventos (%) PLACEBO; n= 56	Cálculo por incidencias acumuladas (en 2 años)			Potencia	Valor de p para la diferencia
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
Eventos CV (*)	7/57 (12,28%)	15/56 (26,79%)	0,46 (0,2-1,04)	14,51% (-1,04% a 21,37%)	7 (5 a -96)	49,83%	0,052
Hospitalización	12/57 (21,05%)	22/56 (39,29%)	0,54 (0,29-0,98)	18,23% (2,59% a 35,16%)	5 (3 a 39)	56,45%	0,035
Mortalidad	0/57 (0%)	2/56 (3,57%)	-----	3,57% (-4,98% a 10,39%)	28 (10 a -20)	30,36%	0,150
Diálisis	1/57 (1,75%)	1/56 (1,79%)	0,98 (0,06-15,32)	0,03% (-7,76% a 7,71%)	3192 (13 a -13)	2,58%	0,990

(*) Eventos CV: [IAM, Angina inestable, ACV, Ateroembolismo o patología arterial aguda de miembros inferiores, arritmia severa, bloqueo auriculoventricular completo o fibrilación ventricular o muerte súbita]