

¿El tratamiento de mantenimiento con azatioprina puede ser equivalente al tratamiento con ciclosporina A para prevenir las recaídas en las formas proliferativas de nefropatía lúpica?



G. Moroni, A. Doria, M. Mosca, O. Della Casa Alberigui, G. Ferraccioli, S. Todesco, C. Manno, P. Altieri, R. Ferrara, S. Greco, C. Ponticelli

A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 925-932

Análisis crítico: A. Segarra¹ / C. Quereda²

¹Hospital Universitario Valle de Hebrón. Barcelona. ²Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico para comparar la eficacia y seguridad de dos pautas de mantenimiento en la nefropatía lúpica: Ciclosporina A (Cs) versus Azatioprina (AZA). Seguimiento de 4 años (mediana).

 **Asignación:** Asignación oculta y estratificada por centro, realizada centralmente por ordenador.

 **Enmascaramiento:** Estudio abierto para pacientes y médicos.

 **Ámbito:** Servicios universitarios de Nefrología y Reumatología de Italia y Suiza.

 **Pacientes:** 75 pacientes con lupus eritematoso disseminado (criterios ACR), nuevos o después de una recaída, si existían criterios de actividad (sedimento > 5 hematíes/campo; proteinuria > 1 g/día; Cr < 4 mg/dl) y fueron diagnosticados de nefritis lúpica (por biopsia) de clase IV, Vc o Vd con un índice de cronicidad ≤ 4. **Criterios de exclusión:** toma de AZA o Cs en los 6 meses previos, neoplasia o que hubieran recibido una dosis acumulativa de ciclofosfamida > 200 mg/kg. Antes de la inclusión en el estudio, los enfermos recibían tratamiento de inducción durante 3 meses, con choques de Prednisona (x3), Prednisona oral (dosis inicial 1 mg/kg) y Ciclofosfamida oral (1-2 mg/kg). En este momento se producía la aleatorización en los enfermos que cumplían los criterios y presentaban proteinuria > 0,5 g/día; Cr < 1,5 mg/dl y CCR > 60 ml/min en dos determinaciones los 15 días previos. Cumplían esas condiciones y fueron aleatorizados 69 enfermos.

 **Intervención:** Grupo 1: AZA (n = 33): 2 mg/kg con reducción opcional a 1,5 mg/kg a partir del 1 mes, durante dos años. Grupo 2: Cs (N = 36). Dosis inicial 4 mg/kg durante 1 mes, reduciendo 0,5 mg/kg cada 2 semanas hasta una dosis de mantenimiento de 2,5-3 mg/ml para mantener niveles entre 75 y 200 ng/ml, durante dos años. Todos recibían prednisona, que a partir del mes 6º se reducía de 0,5 a 0,2 mg/kg en ausencia de proteinuria (> 0,5 g/día), niveles de Cr normales y sin síntomas extrarrenales.

 **Variables de resultado:** *Principal:* incidencia de recaídas durante 2 años. *Secundarias:* proteinuria, aclaramiento de Cr y efectos adversos.

 **Tamaño muestral:** El objetivo del estudio era mostrar superioridad de la rama Cs sobre la de AZA en la incidencia de recaídas, calculándose necesario un tamaño muestral de 206. Ante la falta de casos suficientes (inclusión de solo el 27% de la muestra en los primeros 20 meses), se modificó el carácter del estudio, de estudio de confirmación a estudio piloto, estimándose necesaria una muestra de 80 casos (ver nota metodológica).

Patrocinio: Realizado con una beca de Novartis Pharma AG.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No se objetivan diferencias basales entre los grupos en relación a la edad, sexo, clase histológica, índices de actividad y cronicidad, creatinina sérica, proteinuria o índice de actividad sistémica del lupus.

Variable principal	Grupo AZA (n = 33)	Grupo CS (n = 36)
Perdidos	10 (30%)	12 (33%)
Variable principal: recaídas	7 (21,2%)	8 (22,2%)
RAR (%) (IC 95%)		1 (-18,5 a 20,5)
RRR (%) (IC 95%)		5 (-134 a 61)
NNT (IC 95%)		NNT 100 (NNT 5 a infinito a NNTB 6)*
Recaídas/100 años-enfermo	13,4	10,6

* Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López. *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 33. <http://www.senefrobe.org/notasmetodologicaspublico.asp>, 16 de noviembre de 2006.

Variables Secundarias

Al final del año 2 y del año 4 de estudio la proteinuria, la creatinina y la tensión arterial presentaban niveles semejantes en ambos grupos.

Efectos Secundarios

Suspendieron el tratamiento por efectos adversos: Grupo AZA 4 (12%) vs Grupo Cs 5 (14%).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con formas proliferativas de nefritis lúpica la asociación de azatioprina y prednisona es igual de eficaz que la asociación ciclosporina A y prednisona en la prevención de recaídas de la nefropatía.

CLASIFICACIÓN

Lupus eritematoso disseminado. Nefropatía lúpica. Azatioprina. Ciclosporina A. Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: C.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Los principales problemas metodológicos del trabajo son:

1. No consiguen reclutar la muestra calculada, por lo que tienen que reducir el objetivo inicial, que pretendía ser un estudio confirmatorio al de estudio piloto.
2. Alta tasa de perdidos al seguimiento (30% y 33%).

Hechas estas salvedades, la eficacia de AZA parece similar a la de Cs.

El principal problema del estudio es, por tanto, la falta de concordancia entre los objetivos inicialmente planteados y el desarrollo final del mismo. El estudio fue diseñado para com-

parar la incidencia de recaídas y el tamaño de muestra se calculó con este criterio. Al no poder enrolar más que el 27% del número calculado, los autores recatalogan el estudio como «estudio piloto» y recalculan el tamaño muestral pero no especifican con qué criterio lo hacen ni cuál es el nuevo objetivo. Si se sigue manteniendo el objetivo de comparar incidencias, el tamaño muestral es claramente insuficiente, aun para un estudio piloto. Y lo mismo ocurre si lo que pretenden es comparar la proteinuria o la función renal entre ambos grupos al final del período de seguimiento. El razonamiento para el cambio en la concepción del estudio tampoco queda justificado.

(Ver nota clínica).

CONCLUSIONES de los REVISORES

El ensayo clínico no permite comparar la eficacia de ambos tratamientos en la prevención de brotes tras la fase de inducción de la remisión, por falta de poder estadístico. Los autores lo redefinen como estudio piloto. Dado que la finalidad de estos estudios no es obtener conclusiones sobre los tratamientos que se comparan sino intentar definir e identificar las variables que pueden tener importancia para un diseño correcto de futuros estudios, de los resultados del presente estudio solo puede estimarse una incidencia previsible de rebotes que se aproxima al 20% en ambos grupos, sin grandes diferencias entre ellos (ver nota clínica).

NOTAS CLÍNICAS

FASES DEL TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA (A. Segarra)

En la actualidad, en el tratamiento de la nefropatía lúpica grave, se distinguen dos fases:

1. Fase de inducción en la que se emplean dosis elevadas de esteroides asociados a ciclofosfamida (administrada en choques intravenosos o por vía oral) o a micofenolato mofetil por vía oral, durante períodos de tiempo cortos (no superiores a 6 meses). El objetivo de esta fase es obtener la remisión con la menor toxicidad posible. Con las pautas actuales, se consigue remisión en el 80% de los enfermos. En los ensayos clínicos publicados en los últimos años, hay una tendencia a la reducción de los períodos de inducción a 3 meses para reducir el riesgo de toxicidad y la dosis de inmunosupresores acumulada.
2. Fase de mantenimiento: tras haber conseguido la remisión, es necesario realizar un tratamiento de mantenimiento para evitar las recaídas. El objetivo de las pautas de mantenimiento es la remisión con el menor riesgo de toxicidad posible. Dado que la ciclofosfamida oral se asocia a una incidencia elevada de toxicidad gonadal, infecciones y segundas neoplasias a largo plazo y que los enfermos afectados de nefropatía lúpica habitualmente son jóvenes, se han realizado diversos ensayos clínicos para hallar pautas de tratamiento alternativas. La evidencia disponible en la actualidad indica que ciclofosfamida y azatioprina tienen una eficacia similar en evitar reci-

divas pero ciclofosfamida se asocia a mayor incidencia de efectos adversos potencialmente graves, como leucopenia, infecciones o amenorrea secundaria. El tratamiento de mantenimiento con micofenolato se asocia a una menor incidencia de recaídas y a menor toxicidad. La eficacia de la ciclosporina como tratamiento de mantenimiento en nefropatía lúpica frente a las demás opciones todavía no ha sido contrastada adecuadamente.

REFERENCIAS

1. Boumpas, DT, Austin, HA 3d, Vaughn, EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-745.
2. Gourley, MF, Austin, HA III, Scott, D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 549-557.
3. Chan, TM, Li, FK, Tang, CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162.
4. Ginzler, EM, Dooley, MA, Aranow, C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-2228.
5. Contreras, G, Pardo, V, Leclercq, B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980.

NOTAS METODOLÓGICAS

ESTUDIO PILOTO (A. Segarra)

Un estudio piloto se realiza para obtener información útil con objeto de establecer la conveniencia de practicar posteriores estudios e identificar variables con potencial influencia en los resultados. Un estudio piloto es útil, por ejemplo, para estimar cuál podría ser la proporción de respuestas a un tratamiento o la incidencia de recaídas tras el mismo, tras obviar el sesgo de selección mediante la asignación aleatoria a uno de los grupos de tratamiento. Esta información,

luego, puede utilizarse para estimar tamaños muestrales realistas cuando se diseñan estudios con el objetivo de comparar la eficacia. En ningún caso puede ser utilizado para llegar a conclusiones sobre la eficacia.

REFERENCIAS

1. Sacristán JA, Soto J, Galende I. Evaluación crítica de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 780-787.



¿El tratamiento de mantenimiento con azatioprina y esteroides en la nefritis lúpica proliferativa puede sustituir al de ciclofosfamida y corticoides en términos de eficacia y seguridad?

C. Grootsholten, G. Ligtenberg, E. C. Hagen, A. W. Van den Wall Bake, J. W. de Glas-Vos, M. Bijl, K. J. Assmann, J. A. Bruijn, J. J. Weening, H. C. Van Houwelingen, R. H. Derksen, J. H. Berden

Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70(4): 732-42

Análisis crítico: C. Quereda¹ / F. García López²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. ²Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico con una mediana de seguimiento de 5,7 años.



Asignación: Centralizada y mediante ordenador, mediante un sistema de minimización para asegurar igualdad en las variables: centro, creatinina sérica, tipo histológico e inmunosupresión previa (ver nota metodológica).



Enmascaramiento: Estudio abierto para enfermos y médicos.



Ámbito: Grupo Holandés para el Estudio de la Nefritis Lúpica que incluye unidades de nefrología y reumatología de 30 hospitales.



Pacientes: Se incluyeron en el estudio 87 enfermos con LES con: 1) ≥ 4 criterios de LES de la Sociedad Americana de Reumatología; 2) 18-60 años; 3) aclaramiento de creatinina (Cr) > 25 ml/min; 4) nefritis lúpica proliferativa difusa (biopsia). En los casos con biopsia de clase IV o Vd debían incluir criterios de actividad (sedimento > 5 hematíes/campo; proteinuria $> 1,5$ g/día o deterioro de función renal (incremento de Cr $> 30\%$ de cifras basales). En las clases III o Vc, tanto criterios de actividad como deterioro de la función renal. **Criterios de exclusión:** 1) deterioro de función renal en el mes previo en tratamiento con citotóxicos; 2) infección activa; 3) Neoplasia < 5 años previos; 4) embarazo o negativa a utilizar anticoncepción; 5) hepatitis crónica activa o persistente o cirrosis; 6) Úlcus péptico; 7) leucopenia.



Intervención: Grupo I (n = 50): Ciclofosfamida (CF): N = 750 mg/m² IV en pulsos (1 al mes x 6 meses seguida de 1 cada 1,5 meses hasta un total de 13 bolus en 2 años) + Prednisona (1 mg/kg), descendiendo hasta 10 mg/día al 6º mes. Grupo II (n = 37): Azatioprina (AZA) (2 mg/kg/día) + 1.000 mg de 3-metil-prednisolona x 3 días ciclo que se repetía al final de la 2ª y 6ª semana + Prednisolona oral 20 mg/día, descendiendo hasta 10 mg/día al 6º mes (total 2 años). A los 2 años ambos grupos fueron tratados con Azatioprina (2 mg/kg/día) y Prednisona 10 mg/día. Al cuarto año, se aconsejaba bajar la dosis (Prednisona 10 mg/día alternos; Azatioprina 100 mg/kg/día), durante al menos 2 años más. Se realizó análisis por intención de tratar.



Variables de resultado: **Primaria:** aumento al doble de la Cr. **Secundarias:** fallo del tratamiento (incremento al doble de la Cr antes de la semana 12), recidiva, insuficiencia renal crónica terminal, efectos adversos y calidad de vida.



Tamaño muestral: Se estimó necesario incluir 100 pacientes para detectar una diferencia del 20% entre ambos grupos en la variable principal.

Patrocinio: Fundación Holandesa del Riñón y Liga Holandesa contra el reumatismo. Los autores declaran no estar sujetos a ningún conflicto de interés.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No se objetivaron diferencias basales en relación a los parámetros clínicos, biopsicos o de laboratorio.

Variable principal	Grupo CF (n = 50)	Grupo AZA (n = 37)
Perdidos	8 (6 por complicaciones, 1 falta de adhesión, 1 seguimiento)	5 (2 por complicaciones, 1 falta de adhesión, 2 seguimientos)
Variable principal: aumento al doble de Cr plasmática n (%)	2 (4%)	6 (16%)
Reducción absoluta del riesgo RAR (%) (IC 95%)		-12,2 (-25,3 a 0,8)
Reducción relativa del riesgo RRR (%) (IC 95%)		-3,05 (-17,93 a 13)
Riesgo relativo RR		4,1 (0,8 a 19)
Número necesario para tratar NNT (IC 95%)	NNTH 9 (NNTH 4 a infinito a NNTB 119)*	
Variable 2.ª recidiva	2 (4%)	10 (27%)
RAR (%) (IC 95%)		-23 (-38,3 a -7)
RRR		-5,76 (-28 a -0,57)
RR (IC 95%)		8,76 (-1,6 a 29)
NNT (IC 95%)		NNTH 5 (3 a 13)

* Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 33. <http://www.senefrobe.org/notasmetodologicaspublico.asp>, 16 de noviembre de 2006.

Variables Secundarias

No diferencias entre ambos grupos al final del estudio, en relación a la evolución de la Cr plasmática, proteinuria; índice de actividad del lupus o parámetros de función ovárica.

Efectos Secundarios

Mortalidad CF 2 (4%) vs AZA 3 (8%) ns; IRCT CF 0 vs AZA 1 (2,7%) ns Infecciones (x 100 años-enfermo): CF 18 vs AZA 37, RR 1,4 (1,1 a 1,8); Infecciones por Herpes Zoster CF 13 vs AZA 12, RR 1,7 (1,2 a 2,5). En el análisis por intención de tratar ambos grupos sufrieron el mismo número de casos con fallo ovárico. Pero los dos casos del grupo Azatioprina habían sido tratados posteriormente con Ciclofosfamida por fracaso del tratamiento inicial.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

CF fue superior a AZA en relación a un menor índice de recidivas y de infecciones por el virus del Herpes. No existen a largo plazo diferencias entre los grupos en relación a los parámetros de función renal (proteinuria, creatinina). Pero dado que el estudio no alcanza la potencia estadística necesaria son necesarios nuevos estudios para aclarar este punto.

CLASIFICACIÓN

Lupus eritematoso. Nefropatía lúpica. Tratamiento. Ciclofosfamida. Azatioprina. Ensayo clínico controlado. Nivel de evidencia: 2b. Grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Este es el primer ensayo clínico controlado que compara los resultados de tratar formas proliferativas de nefritis lúpica con un esquema convencional basado en la administración de Ciclofosfamida en bolus IV (13 durante 2 años), o con Azatioprina (2 mg/kg) durante el mismo tiempo, asociada a 3 ciclos de metilprednisolona IV (3.000 mg x 3). Ambos grupos fueron tratados con una dosis baja de Prednisona. El trabajo muestra que la probabilidad de doblar la Creatinina plasmática es mayor en los tratados con Azatioprina: 16% *versus* 4%, aunque no de forma significativa. También lo es la probabilidad de recidivas: 27% *versus* 4%: riesgo relativo 8,76 (1,6 a 29) que sí alcanza significación estadística.

Las infecciones por virus del Herpes Zoster fueron más frecuentes en el grupo con Azatioprina, especialmente durante los 6 primeros meses de tratamiento, lo que los autores atribuyen a la alta dosis de metilprednisolona, recibida por este grupo, hipótesis razonable que compartimos.

El principal efecto adverso del tratamiento con Ciclofosfamida es la inducción de esterilidad femenina por insuficiencia ovárica, habiendo sido previamente establecido que este efecto secundario es inferior en las tratadas con Azatioprina. En este trabajo un alto porcentaje de mujeres seguía tratamiento anovulatorio, constatándose 4 casos de insuficiencia ovárica, dos en cada una de las ramas del estudio. Sin embargo los dos casos del grupo Azatioprina, también había recibido Ciclofosfamida a la que habían sido cambiadas por fallo inicial del tratamiento.

El estudio es metodológicamente correcto, pero los autores no consiguieron incluir al número de pacientes necesario para conseguir el tamaño muestral estimado para detectar la diferencia esperada en la variable principal. La mediana de seguimiento (5,7 años), aunque insuficiente para el análisis de variables como el desarrollo de insuficiencia renal terminal o la aparición de neoplasias, si es suficiente para otras, como la aparición de recidivas, que es sabido que es uno de los condicionantes de evolución a la insuficiencia renal terminal.

Por tanto, hechas estas salvedades, podemos decir que esta pauta de Azatioprina es inferior en términos de eficacia/seguridad a la administración de Ciclofosfamida IV en bolus durante dos años.

Sin embargo, al final del periodo de observación no encuentran diferencias entre ambos grupos en los niveles de creatinina plasmática o proteinuria y después de una mediana de seguimiento de 6,3 años más del 80% de enfermos incluidos en la rama con Azatioprina no habían necesitado tratamiento con Ciclofosfamida por aparición de un brote de síndrome nefrótico o deterioro de función renal. Por tanto, la Azatioprina es una opción a considerar en mujeres que deseen preservar su función ovárica, asumiendo un riesgo razonable en la eficacia del tratamiento. Por otra parte, recientemente la Azatioprina se está utilizando con otras estrategias en la que ésta se introduce en la fase de mantenimiento de la remisión después de un periodo previo de tratamiento de inducción de la remisión utilizando ciclofosfamida o mofetil-micofenolato (*ver nota clínica*).

CONCLUSIONES de los REVISORES

Asumimos en su totalidad las conclusiones alcanzadas por los autores del trabajo.

NOTAS METODOLÓGICAS

REPARTO ALEATORIO: TÉCNICAS DE REPARTO FIJAS O VARIABLES (F. García López)

El objetivo de la distribución aleatoria es conseguir que los distintos grupos de tratamiento posean las mismas características pronósticas, de modo que la única diferencia que haya entre los grupos sea el tratamiento recibido. El azar tiende a conseguir un reparto equitativo de las variables pronósticas conocidas y desconocidas entre los distintos grupos, sobre todo cuando el tamaño de la muestra es grande. Sin embargo, en ocasiones no se consigue esa similitud entre los grupos. Para evitar los posibles desequilibrios en el reparto aleatorio, los investigadores pueden recurrir a varias técnicas, técnicas de aleatorización fijas o técnicas de aleatorización adaptativas.

La técnica de aleatorización fija más común es la aleatorización estratificada, que consiste en hacer repartos aleatorios separados para los estratos de una variable pronóstica. Por ejemplo, si se piensa que la presencia de proteinuria es un factor pronóstico importante, se dividen los pacientes en dos estratos, aquellos con proteinuria y aquellos sin ella y en cada estrato se aplica un reparto aleatorio equitativo. De ese modo se consigue que en cada estrato se equilibre el número de sujetos que recibe cada tratamiento. Esta técnica es muy útil si el número de variables pronósticas para estratificar es reducido, pues en caso contrario, el número de estratos se multiplica y el reparto aleatorio se convierte en una tarea imposible. Si, por ejemplo, tomáramos cuatro variables, con 2, 3, 3 y 4 estratos cada una, el número total de estratos en donde aplicar el reparto aleatorio sería de $2 \times 3 \times 3 \times 4$, es decir, 72 estratos. Ni siquiera los ensayos con tamaños de muestra muy grande son capaces de conseguir suficientes sujetos en cada uno de los estratos. Por tanto, esta técnica sólo se efectúa con un número reducido de variables pronósticas. Además, se discute la utilidad de la aleatorización estratificada en ensayos grandes ya que la estratificación del análisis estadístico, mediante análisis de subgrupos, se considera equivalente. En la práctica, la única variable de estratificación de muchos ensayos multicéntricos

grandes es el centro u hospital del estudio, que no se presta a un análisis estadístico posterior.

Las técnicas de aleatorización adaptativas, por el contrario, modifican la probabilidad de reparto a los grupos conforme el ensayo se desarrolla. La aleatorización por el método de la moneda trucada es un tipo de aleatorización adaptativa. Otra técnica adaptativa, más frecuente, es la minimización, que intenta ir corrigiendo los desequilibrios en las variables pronósticas de los pacientes reclutados. Para poner un ejemplo extremo, si en un grupo de tratamiento hay pacientes con mayor edad y el siguiente paciente para reclutar es joven, este paciente iría al grupo de mayor edad, y si fuera mayor iría al otro grupo. En la práctica, este método se plantea cuando se quiere equilibrar a los pacientes con respecto a un número demasiado alto de variables pronósticas para poder hacer aleatorización estratificada. Al no establecerse estratos, se solventa el problema de acabar con estratos sin ocupar o con pocos pacientes. Hay programas de cálculo para poder efectuar la asignación, que exige el conocimiento estricto de las características de los pacientes reclutados anteriormente. El procedimiento de asignación mediante minimización debe hacerse compatible con el encubrimiento de la aleatorización, de modo que el clínico que vaya a introducir el paciente en el estudio nunca pueda saber de antemano a qué grupo se le va a asignar. Algunos estadísticos piensan que, al igual que con el método de la moneda trucada, el análisis estadístico de la minimización se complica, pues debería tener en cuenta la técnica de reparto aleatorio y recurrir a técnicas de simulación para establecer el nivel de significación estadística, aunque otros estadísticos discrepan de ello.

REFERENCIAS

1. Pocock S. Clinical trials. A practical approach. Chichester: John Wiley & Sons. 1983: 80-87.
2. Friedman LM, Furberg CD, DeMetz DL. Fundamentals of clinical trials (30 edición). St. Louis: Mosby-Year Book. 1996: 61-74.

La puesta en marcha de un sistema de educación y alertas a profesionales sanitarios e información a enfermos con HTA esencial ¿mejora el control de la HTA?



C. L. Roumie, T. A. Elasy, R. Greevy, M. R. Griffin, X. Liu, W. J. Stone, K. A. Wallston, R. S. Dittus, V. Álvarez, J. Cobb, T. Sperof
Improving blood pressure control through provider education, provider alerts and patient education. *Ann Intern Med* 2006; 145: 165-175

Análisis crítico: A. M. Tato¹ / F. García López²

¹Servicio de Nefrología. Fundación Hospital Alcorcón. ²Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo por agregados, multicéntrico, controlado y aleatorizado.



Asignación: Aleatoria por agregados (profesionales sanitarios) y oculta. Los profesionales sanitarios participantes desconocían el grupo al que habían sido asignados.



Enmascaramiento: No.



Ámbito: Pacientes veteranos pertenecientes al Tennessee Valley Healthcare System.



Pacientes: Adultos con HTA esencial no controlada (TAS > 140 o TAD > 90 mmHg) en tratamiento con 1 sólo fármaco antihipertensivo. Se aleatorizó a 205 profesionales sanitarios (facultativos, médicos residentes y enfermeras), responsables de 1.827 enfermos. Posteriormente fueron excluidos del estudio 23 profesionales (sus enfermos no consintieron o estaban en tratamiento con más de un fármaco). No se detectaron diferencias entre los 23 profesionales excluidos y los 182 restantes. Finalmente participaron en el estudio 182 profesionales sanitarios con un total de 1.341 enfermos: *grupo I (control):* 54 profesionales/324 enfermos, *grupo II:* 62 profesionales/547 enfermos; *grupo III:* 66 profesionales/470 enfermos. Seguimiento durante 6 meses (pérdida del 27%).



Intervención: Se realiza aleatorización por agregados de los profesionales sanitarios no se aleatoriza directamente a los enfermos: *Grupo I (grupo control):* los profesionales sanitarios reciben un correo electrónico que contiene el plan de actuación del ensayo y un acceso electrónico a las Guías JNC7 de tratamiento de la HTA. *Grupo II:* además del correo anterior los profesionales sanitarios reciben una serie de avisos que incluyen las recomendaciones de la JNC 7, el objetivo de TA, los 3 últimos registros de TA de los enfermos implicados y sugerencias terapéuticas. *Grupo III:* los profesionales sanitarios reciben todo lo de los grupos anteriores. A los enfermos de este grupo de profesionales se les envía una carta con información sobre la HTA y estrategias higiénico-dietéticas para optimizar el control de la HTA.



Variables de resultado: *Principal:* porcentaje de enfermos (agregado por profesionales), que consiguen una TAS ≤ 140 mmHg. *Secundarias:* Porcentaje de enfermos (agregado por profesionales), que consiguen una TAD ≤ 90 mmHg. Porcentaje de enfermos a los que se intensifica el tratamiento antihipertensivo (aumento de la dosis del fármaco o adición de otro fármaco).



Tamaño muestral: Se estimó una muestra de 1.300 enfermos asignados a 200 profesionales sanitarios, necesaria para detectar una razón de posibilidades (*odds ratio*) de 1,5 en el grupo II y 1,8 en el grupo III. La estimación no se ajustó a la tasa de seguimiento encontrada del 73%, ni a la correlación intragrupo observada de 0,05.

Patrocinio: El estudio fue financiado por el *US Department of Veterans Affairs, Clinical Research Center of Excellence y Center for Patient Healthcare Behavior*. Los investigadores mantuvieron un control completo sobre el diseño, el análisis de los datos y la publicación del artículo.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No hubo diferencias entre las características de los profesionales sanitarios o los centros donde ejercían entre los 3 grupos. No hubo diferencias en sexo, severidad de la HTA, tipo de antihipertensivo, adherencia al tratamiento, índice de Charlson entre los pacientes de los 3 grupos. El grupo I tenía mayor porcentaje de enfermos diabéticos (6,8 vs 3,8 y 3,2%).

Variable principal	TAS > 140 mmHg		
Grupo de N° de casos	Grupo I N = 255	Grupo II N = 362	Grupo III N = 358
N (%)	148 (58%)	214 (59,1%)	145 (40,5%)
Riesgo relativo RR (IC 95%)	1	1,02 (0,89 a 1,17)	0,70 (0,59 a 0,82)
Reducción relativa del riesgo RRR (IC 95%)	0	-2% (-17% a 11%)	30% (18% a 41%)
Reducción absoluta del riesgo RAR (IC 95%)	0	-1,1% (-9% a 6,8%)	17,5% (9,6% a 25,4%)
Número necesario para tratar NNT (IC 95%)	-	NNTH 93 (NNTH 15 a infinito a NNTB 12)*	NNTB 6 (4 a 11)

Al haber una tasa alta de perdidos (27%) se repitió el análisis de la variable principal tomando todos los casos perdidos como pacientes con TAS > 140. Este análisis dio resultados similares.

* Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 33. <http://www.senefrobe.org/notasmetodologicaspublico.asp>, 16 de noviembre de 2006.

VARIABLES SECUNDARIAS

No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de enfermos que alcanzaron una TAD ≤ 90 mmHg. Tampoco se detectaron diferencias entre los grupos en cuanto a la intensificación de tratamiento (ni el aumento de la dosis del fármaco en uso ni en la adición de un segundo fármaco antihipertensivo).

EFFECTOS SECUNDARIOS

Durante un año de seguimiento hubo 8 muertos en el grupo I, 3 en el grupo II y 4 en el grupo III (p = 0,027). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de hospitalización entre los tres grupos.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La educación sanitaria del paciente mejora el control de la TA en comparación con la educación centrada sólo al grupo de profesionales sanitarios.

CLASIFICACIÓN

Hipertensión arterial. Tratamiento. Cumplimiento terapéutico. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: B.

COMENTARIOS

El presente ensayo clínico intenta afrontar la cuestión del control insuficiente del tratamiento antihipertensivo, que puede deberse a una toma de decisiones incorrecta por el profesional sanitario o a una escasa adherencia al tratamiento por el paciente. El ensayo plantea un abordaje muy interesante tanto en el objetivo del estudio como en el diseño. Estudia el efecto de dos intervenciones muy simples: el aviso a los profesionales de la salud a cargo de los pacientes de las recomendaciones vigentes acerca del tratamiento de la HTA y de las cifras concretas de los pacientes que no alcanzan las dianas terapéuticas; y, además de la intervención anterior, el envío de una carta a los pacientes sobre el tratamiento de la HTA, las medidas no farmacológicas, la necesidad de asociar varios medicamentos si no se controla la presión arterial y la sugerencia de discutir con su profesional sanitario la conveniencia de efectuar cambios en el tratamiento. Encuentran que la primera medida no mejora el control de la HTA pero sí la segunda, en consonancia con una revisión sistemática¹ que encontró que la educación sanitaria de los pacientes y los cambios organizativos son las medidas más eficaces para mejorar el control de la HTA. El diseño, poco habitual, es un ensayo controlado aleatorizado pero por agregados, de modo que la unidad de aleatorización no es el paciente, como sucede en un ensayo corriente, sino el profesional sanitario que atiende a los pacientes.

Encontramos sin embargo, las siguientes limitaciones:

- Al efectuarse la distribución aleatoria antes de la petición del consentimiento de los pacientes y de la verificación de las condiciones de selección se produjeron muchas pérdidas previas a la recogida de datos. Esto plantea la duda de si los grupos son homogéneos y, por tanto, comparables entre sí. Aunque los análisis estadísticos intentaron corregir las diferencias entre los grupos queda abierta la posibilidad de un sesgo de selección entre ellos.

- No se alcanzó el número de pacientes estimado para poder demostrar una diferencia entre grupos.
- La aleatorización de los profesionales sanitarios, no de los enfermos, hizo posible que se produjeran cambios de profesionales de un grupo a otro (por ejemplo, por reasignación de enfermos), después de la asignación aleatoria.
- En el 27% de los enfermos no se realizó seguimiento y, además, la tasa de perdidos en el seguimiento fue desigual entre los grupos (mucho mayor en el grupo II). Sólo el 51% de los enfermos tuvieron más de una determinación de TA en los 6 meses de seguimiento.
- El problema de la adherencia al tratamiento antihipertensivo es a medio y largo plazo, de modo que queda abierta la cuestión de los efectos a largo plazo de las estrategias adoptadas en este ensayo para un plazo tan breve como 6 meses.
- Por último, la población de referencia es la atendida en centros sanitarios de «veteranos», probablemente poco extrapolable a la población general.

Llama también la atención a pesar de tratarse de un ensayo clínico, el pobre resultado en cuanto al control de TA, con una media de TAS 145/146/138 mmHg en cada grupo. Desgraciadamente no constituye una sorpresa y pone de manifiesto la realidad del difícil control de la HTA en la práctica diaria.

REFERENCIAS

1. Closing the Quality Gap: Hypertension Care Strategies. Fact Sheet. AHRQ Publication no. 04-P018. April 2004. Accessed at www.ahrq.gov/qual/hypertengap.htm on 24 May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Intervenciones conjuntas de educación sanitaria a pacientes y profesionales sanitarios pueden mejorar considerablemente el control de la hipertensión arterial. Estos resultados deberían confirmarse en otros ensayos con menos limitaciones.

NOTAS CLÍNICAS

ENSAYOS CLÍNICOS POR AGREGADOS (F. García López)

Los ensayos aleatorizados por agregados, a diferencia de los ensayos aleatorizados individuales, hacen la asignación al azar del tratamiento y del control a grupos identificables en lugar de individuos, mientras que la unidad de observación son los miembros de esos grupos.

Este tipo de ensayos se emplea mucho en atención primaria, cuando el agregado es el médico de familia o el centro de salud y también se pueden emplear en municipios, colegios, hospitales u otro tipo de agrupación. Todos los participantes que forman parte de un agregado reciben el mismo tratamiento, de modo que no se pueden considerar independientes desde un punto de vista estadístico. De esta forma se evita la contaminación que se produciría si los participantes del grupo control se expusieran a la intervención.

En los ensayos por agregados el análisis estadístico y la determinación del tamaño de la muestra tienen que tener en cuenta el coeficiente de correlación intraclase, o la correlación existente entre los miembros del mismo agregado, pues de no hacerlo se subestima la varianza de la medida de efecto, lo que

puede dar lugar a intervalos de confianza más estrechos de lo que son en realidad y, por tanto, exagerar el efecto del tratamiento. Debido a sus características, los ensayos por agregados no pueden enmascarse, lo que puede plantear sesgos en los observadores. Por lo general, no son los participantes quienes otorgan su consentimiento informado sino los representantes de cada agregado, lo que puede suscitar problemas éticos.

El número de ensayos por agregados ha ido en aumento en los últimos años y en muchos casos constituye el modo óptimo de estudiar el beneficio de una intervención.

REFERENCIAS

1. Murray DM. Design and analysis of group-randomized trials. Nueva York: Oxford University Press, Monographs in Epidemiology and Biostatistics, vol 27, 1998.
2. Campbell MJ. Extending CONSORT to include cluster trials. *BMJ* 2004; 328: 654-655.

¿Es preferible utilizar un inhibidor de la ECA (lisinopril) a un antagonista del calcio (amlodipino) en el tratamiento de hipertensos con alto riesgo cardiovascular?



F. H. Leenen, C. E. Nwachuku, H. R. Black, W. C. Cushman, B. R. Davis, L. M. Simpson, M. H. Alderman, S. A. Atlas, J. N. Basile, A. B. Cuyjet, R. Dart, J. V. Felicetta, R. H. Grimm, L. J. Haywood, S. Z. Jafri, M. A. Proschan, U. Thadani, P. K. Whelton, J. T. Wright

Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension* 2006; 48: 374-384

Análisis crítico: R. Marín Iranzo

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Se trata de un análisis *post-hoc* del estudio ALLHAT. Este, es un estudio prospectivo, de intervención terapéutica, aleatorizado y doble ciego. El seguimiento medio de los pacientes fue de 4,9 años. En el 97% de los casos fue posible reconocer el estado vital de los mismos al final del estudio.

 **Asignación:** Aleatoria y oculta. Se realizó una asignación 1:1, incluyendo en total 9.054 pacientes con lisinopril y 9.048 con amlodipino.

 **Enmascaramiento:** Fue enmascarado tanto para médicos como para los pacientes.

 **Ámbito:** Fue realizado en 623 centros de EE.UU. y Canadá.

 **Pacientes:** Varones (53%) o mujeres ≥ 55 años (edad media global 67 ± 7 años), con PA sistólica 140-180 mmHg y/o PA diastólica 90-110 mmHg sin tratamiento. O con HTA conocida y tratada, con cifras $\leq 160/100$ mmHg. Además, en todos los casos era necesario que estuviese presente uno o más factores de riesgo: diabetes tipo 2 (36% de los pacientes), tabaquismo, HDL-Colesterol < 35 mg/dl, hipertrofia de VI. O, de otro modo, tener historia de enfermedad cardiovascular previa (52% de los casos), fundamentalmente infarto de miocardio o ictus. Se excluyeron los enfermos con fracción de eyección $< 35\%$ y los que presentaban una creatinina > 2 mg/dl.

 **Intervención:** Grupo Lisinopril: dosis inicial 10 mg/d incrementándose luego a 20 y 40 mg/d con el objetivo de obtener niveles de PA $< 140/90$ mmHg. Grupo Amlodipino: 2,5-5-10 mg/d con el mismo objetivo. Si con la dosis citada no se conseguía el objetivo, en una segunda etapa se añadía al fármaco previo, Atenolol (25-100 mg/d), Clonidina (0,2-0,6 mg/d) o Reserpina (0,05-0,2 mg/d) y en la tercera etapa Hidralazina (50-200 mg/d).

 **Variables de resultado:** Se aceptó como objetivo primario compuesto el mismo que se estableció para el ensayo original, que comparaba la efectividad de la clortalidona (fármaco antiguo) frente a lisinopril, amlodipino o doxazosina (los tres de uso más reciente): mortalidad por cardiopatía isquémica y aparición de infarto de miocardio no mortal. Lo mismo ocurrió con los objetivos secundarios, que incluyeron las siguientes variables preespecificadas: mortalidad global, ictus mortal y no mortal, enfermedad cardiovascular combinada, insuficiencia renal crónica terminal, cáncer y hemorragia digestiva. Es importante señalar que el estudio original no fue diseñado para comparar lisinopril con amlodipino.

 **Tamaño muestral:** Al tratarse de un estudio *post hoc* del ensayo original ALLHAT, no se realizó un cálculo específico del tamaño muestral necesario.

Patrocinio: El estudio ALLHAT es de los pocos ensayos de intervención terapéutica en los que la financiación gubernamental fue decisiva. El estudio fue patrocinado por el *National Heart, Lung and Blood Institute* en conjunción con el *Department of Veterans Affairs*. Al citado instituto correspondió la recolección de datos y su análisis posterior. La medicación fue suministrada por Pfizer Inc USA y por AstraZeneca USA.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos y evolución del control de la PA: La distribución inicial de las variables fue similar en los dos grupos. Al final del seguimiento la cifra de PA permaneció más alta con lisinopril que con amlodipino (1,5/1,1 mmHg). Esta diferencia fue más importante en mujeres y en pacientes de raza negra. Al final del estudio el 80% de los casos adscritos a amlodipino seguían con esta medicación, frente al 72% de los que recibían lisinopril. Al final del seguimiento el 47,5% de los pacientes adscritos a amlodipino recibían combinaciones terapéuticas con una media de n° de fármacos de 1,7. En el grupo con lisinopril las cifras fueron 55,5% y 1,9 respectivamente.

Variables	Grupo Lisinopril (n = 9.054)	Grupo Amlodipino (n = 9.048)
Variable Principal: cardiopatía isquémica mortal o infarto agudo de miocardio no mortal		
RAR (%) (IC 95%)	796 (11,4 por 100 pacientes/6 años)	798 (11,3 por 100 pacientes/6 años)
RRR (%) (IC 95%)		-1% (-11% a 9%)
NNT (IC 95%)		NNTH 1.000 (NNTH 83 a infinito a NNTB 99)*
Ictus		
RAR (%) (IC 95%)	457 (6,3 por 100 pacientes/6 años)	377 (5,4 por 100 pacientes/6 años)
RRR (%) (IC 95%)		-23% (-41% a -8%)
NNT (IC 95%)		NNTH 112 (60 a 946)
Cardiopatía combinada†		
RAR (%) (IC 95%)	2.514 (33,3 por 100 pacientes/6 años)	2.432 (32,0 por 100 pacientes/6 años)
RRR (%) (IC 95%)		-5% (-13% a 3%)
NNT (IC 95%)		NNTH 1.000 (NNTH 83 a infinito a NNTB 99)*
Insuficiencia cardíaca		
RAR (%) (IC 95%)	612 (8,7 por 100 pacientes/6 años)	706 (10,2 por 100 pacientes/6 años)
RRR (%) (IC 95%)		-13% (4% a 22%)
NNT (IC 95%)		NNT 67 (40 a 209)
Mortalidad global		
RAR (%) (IC 95%)	1.314 (17,2 por 100 pacientes/6 años)	1.256 (16,8 por 100 pacientes/6 años)
RRR (%) (IC 95%)		-5% (-13% a 3%)
NNT (IC 95%)		NNTH 251 (NNTH 59 a infinito a NNTB 110)*

* Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (E. García López). *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 33. <http://www.senefrobre.org/notasmetodologicaspublico.asp>, 16 de noviembre de 2006.

† Cardiopatía combinada: muerte cardiovascular, IAM no mortal, ictus, procedimientos de vascularización coronaria, angor, insuficiencia cardíaca y vasculopatía periférica.

Variables Secundarias

No hubo diferencias en la prevalencia de cáncer entre ambos grupos. La hospitalización por hemorragia digestiva fue significativamente más alta con lisinopril. También la prevalencia de casos de edema angioneurótico (38 versus 3 casos con amlodipino). No se citan datos sobre la aparición de tos o de edemas en extremidades inferiores.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes hipertensos de alto riesgo la prevención de la morbi-mortalidad por cardiopatía isquémica se consigue de igual modo con lisinopril que con amlodipino. El riesgo de ictus y de enfermedad cardiovascular combinada fue mayor con lisinopril que con amlodipino, mientras que fue menor el riesgo de insuficiencia cardíaca. No están seguros de que todas estas diferencias puedan ser explicadas, simplemente, por una mayor reducción de la PA con amlodipino.

CLASIFICACIÓN

Hipertensión arterial. Enfermedad cardiovascular. Cardiopatía isquémica. Insuficiencia cardíaca. Ictus. Tratamiento de la hipertensión arterial. Antagonistas del calcio dihidropiridínicos. Amlodipino. Inhibidores de la enzima convertidora. Lisinopril. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

El estudio ALLHAT demostró que un diurético tiazídico como la clortalidona era tan efectivo como amlodipino o lisinopril en la prevención de la morbimortalidad coronaria. Además, en el análisis de variables secundarias, se mostró superior a estos dos agentes en la prevención de insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular combinada. El *Joint National Committee* en su séptimo informe consideró que los diuréticos tiazídicos deberían ocupar el primer escalón terapéutico de la HTA. Esta toma de posición, basada fundamentalmente en resultados sobre objetivos secundarios, originó una intensa controversia que aún no ha finalizado.

El estudio que aquí se comenta es un análisis *post hoc* que compara la efectividad y tolerabilidad de amlodipino y lisinopril. Mantiene todos los criterios de calidad del análisis original pero los resultados deben ser contemplados con todas las reservas de no haber tenido un diseño previo específico para realizar esta comparación (ver nota metodológica: Validez de los análisis *post hoc* en los ensayos clínicos). La conclusión final de que amlodipino puede ser superior a Lisinopril en la prevención de ictus y enfermedad cardiovascular debe ser asumida con mucha cautela en base a diversas consideraciones. La primera es que el mejor grado de control de la PA con amlodipino podría explicar estos mejores resultados sobre todo en ictus, donde es bien conocida su intensa interdependencia. Las diferencias más importantes se obtuvieron en mujeres y en pacientes de raza negra que fue donde las discrepancias en el grado de control de la PA fueron más acusadas. La segunda es que las asociaciones terapéuticas utilizadas en las etapas sucesivas (betabloqueante y vasodilatador) son aditivas en el caso de amlodipino pero no en el caso de Lisinopril que incluso parecen ilógicas por compartir alguno de los mecanismos de actuación (inhibición del sistema renina-angiotensina y de la actividad simpática). Este hecho puede explicar la mayor necesidad de asociaciones con el inhibidor de la ECA. Por último no hay que olvidar que una importante proporción de pacientes (28% en el caso de lisinopril, 20% con amlodipino) no recibían esta medicación al final del estudio y, todavía más, que un 24% de pacientes en ambos grupos habían su-

frido contaminación o entrecruzamientos con agentes de un grupo distinto al prefijado. Por último, hay que cuestionar la conveniencia de la variable combinada «cardiopatía combinada» para la comparación de lisinopril con amlodipino cuando sus elementos tienen interpretaciones contrarias, ya que si bien los episodios de ictus se reducen en el grupo de amlodipino, los de insuficiencia cardíaca se reducen en el de lisinopril.

Pese a todas estas consideraciones negativas, los criterios de calidad ya reseñados, el elevado número de pacientes incluido y su largo tiempo de seguimiento, permiten aceptar este trabajo como demostrativo, por primera vez, de que los antagonistas del calcio dihidropiridínicos podían ser fármacos de primera etapa en el tratamiento de la HTA de pacientes con alto riesgo². Hasta entonces esta indicación estaba reservada a los inhibidores de la ECA en base al estudio HOPE. Además, su efecto neutro en relación con el cáncer e incluso su efecto positivo (en comparación con lisinopril) en relación con la aparición de hemorragia digestiva acabó con la polémica sobre sus desfavorables efectos secundarios demostrados previamente en estudios observacionales. Posteriormente, el estudio CAMELOT¹ y el estudio VALUE² confirmarían que el amlodipino es tan efectivo como los inhibidores de la ECA o los ARA II en pacientes coronarios o con elevado riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al, for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-26.
2. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El tratamiento de la HTA, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, con amlodipino comporta similares beneficios que el tratamiento con lisinopril.

NOTAS METODOLÓGICAS

VALIDEZ DE LOS ANÁLISIS *POST HOC* EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS (R. Marín)

Como ya se ha dicho a propósito de otros artículos en NBE las conclusiones derivadas de los resultados obtenidos en base a objetivos secundarios o de estudios *post hoc*, como el ahora comentado, deben ser aceptadas con mucha prudencia. Nunca constituyen una evidencia definitiva. En la práctica sólo deberían ser aceptadas como base para generar nuevas hipótesis y diseñar estudios específicos que

puedan (o no) confirmarlas de modo definitivo. Desgraciadamente en no pocos casos se han aceptado como evidencias inequívocas. Algunos estudios en el área cardiovascular, como el ELITE I y II, constituyen un buen ejemplo de la falta de verificación de resultados obtenidos en base a objetivos secundarios.

El análisis comparativo entre lisinopril y amlodipino no había sido prefijado previamente. La validez de los resultados es cuestionable hasta que no se confirme en un ensayo aleatorizado con este fin.

NOTAS CLÍNICAS

EL PAPEL DE LOS DISTINTOS ANTIHIPERTENSIVOS EN EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (R. Marín)

Aproximadamente un 25% de la población adulta padece HTA que es el factor de riesgo cardiovascular modificable más importante. A pesar de la creciente disponibilidad de fármacos antihipertensivos, el grado de control hasta cifras < 140/90 mmHg es todavía muy pobre (20-30%). Actualmente, el objetivo más importante relacionado con la HTA es el incremento en su grado de control. Los avances en el tratamiento se han conseguido gracias a los ensayos aleatorizados, que en los últimos 10 años han sido muy numerosos. La mayoría de ellos se han hecho en población > 55 años y/o con alto riesgo cardiovascular lo que ha impedido conocer su efectividad en las etapas tempranas de la enfermedad. Diversos meta-análisis han demostrado que el beneficio del tratamiento debe adscribirse fundamentalmente a la reducción de las cifras de PA y no a un grupo farmacológico concreto. Las supuestas ventajas referidas a determinados agentes farmacológicos desaparecen cuando se ajustan al grado de control obtenido, sobre todo en lo relacionado con la PA sistólica.

En la práctica clínica, dos de cada tres pacientes hipertensos necesitan asociaciones terapéuticas para lograr un control adecuado. Es más importante combinar fármacos aditivos que mejoren la efectividad y la tolerabilidad de sus monocomponentes que decidir que fármaco es mejor para iniciar el tratamiento. En los ensayos aleatorizados comparativos de agentes farmacológicos, como el aquí comentado, es difícil sacar conclusiones de superioridad pues no se hacen comparaciones puras de fármaco contra fármaco sino de éstos y sus asociaciones. En el estudio ASCOT-BPLA que por primera vez comparó asociaciones, las diferencias en el grado de reducción de la PA impidieron sacar conclusiones válidas.

Salvando las consideraciones comentadas y en base a resultados sobre objetivos secundarios los meta-análisis parecen reflejar un beneficio superior de los antagonistas del calcio en la prevención del ictus y de los inhibidores de la ECA en la prevención de la insuficiencia cardíaca.

En nuestro país el reto relacionado con la HTA es aumentar el grado de control de la población general que es todavía inferior al 20%. Para ello será necesario superar la habitual inercia terapéutica que consiste en no modificar el tratamiento cuando las cifras de PA son \geq 140/90 mmHg. Médicos y pacientes deben estar convencidos de que dicho objetivo necesita, además de implementar las medidas no farmacológicas, de la utilización en la mayor parte de los pacientes de asociaciones de dos o tres agentes antihipertensivos.

REFERENCIAS

1. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; 20: 2157-64.
2. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
3. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
4. Sawicki PT, McGauran Mc. Have ALLHAT, ANBP2, ASCOT-BPLA, and so forth improved our knowledge about better hypertension care? *Hypertension* 2006; 48: 1-7.
5. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-76.
6. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386-92.

¿El control de la presión arterial puede reducir de forma independiente el riesgo de desarrollar microalbuminuria en enfermos con diabetes tipo 2 sin nefropatía diabética?



P. Ruggenti, A. Perna, M. Ganeva, B. Ene-Iordache, G. Remuzzi, for the Benedict Study Group

Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3472-3481

Análisis crítico: A. Martínez Castela¹ / C. Quereda² / J. L. Górriz³

¹Servicio de Nefrología. H. U. de Bellvitge. L'Hospitalet. Barcelona. ²Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ³H. U. Doctor Peset. Valencia.

 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Análisis *post hoc* (ver nota metodológica) del ensayo BENEDICT para investigar si la reducción de la presión arterial (PA) y los inhibidores de la conversión de la angiotensina (IECA) presentan efectos independientes sobre la disminución de la aparición de microalbuminuria. El ensayo BENEDICT es un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en el que enfermos diabéticos tipo 2 sin nefropatía fueron asignados a tratamiento en grupos paralelos (IECA, bloqueante de canales de calcio —BCa—, combinación de ambos, o placebo) durante al menos 3 años (mediana 3,8 años).

 **Asignación:** No se indica método de aleatorización.

 **Enmascaramiento:** El estudio fue enmascarado para pacientes y para médicos.

 **Ámbito:** Servicios de Nefrología y Diabetología del Instituto Mario Negri, Bérgamo, Italia.

 **Pacientes:** 1.204 enfermos con diabetes tipo 2 (criterios de la OMS), sin albuminuria y con hipertensión arterial (PA sistólica > 130 mmHg o PA diastólica > 85 mmHg).

 **Intervención:** 1. IECA: Trandolapril 2 mg/día, n = 301. 2. BCa: verapamil 240 mg/día, n = 303. 3. Combinación: (trandolapril 2 mg/día + verapamil 180 mg/día), n = 300. 4. Placebo, n = 300. La diana de PA fue 120/80 mmHg. Se permitieron antihipertensivos adicionales si no se conseguía el objetivo, con el siguiente orden: 1º, hidroclorotiacida o furosemida; 2º, doxazosina, prazosina, clonidina, metildopa o beta-bloqueantes.

 **Variables de resultado:** *Variable principal:* tiempo hasta la aparición de microalbuminuria persistente (> 20 mg/min en 2/3 muestras consecutivas, persistiendo 2 meses después). Fue medida cada 6 meses hasta el final del estudio. En este estudio, se analiza la influencia de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (TAM) y Presión del Pulso (PP), a nivel basal (PAB), y a lo largo de la evolución, medidas como la media desde el 3 mes después de la aleatorización hasta el final (PAM seguimiento) o como máximo descenso de la PA (Δ PA).

 **Tamaño muestral:** Suponiendo una incidencia de microalbuminuria a 3 años del 9,5% en el grupo placebo y de 3,1% en el grupo de combinación, se calcularon un total de 225 sujetos en cada grupo para conseguir un poder del 80% con un error tipo I del 5%.

Patrocinio: Estudio diseñado, realizado y publicado bajo los auspicios del Instituto para la Investigación Mario Negri, Bérgamo, Italia. Financiado por Abbott (Alemania).

RESULTADOS PRINCIPALES

TA basal: PAS, PAD; Tam y PP no presentaron relación con la microalbuminuria (análisis por modelo de regresión de Cox). TA media y reducción de TA durante la evolución. Los enfermos que desarrollan microalbuminuria presentaron PAS, PAD y PAM significativamente más altas durante el seguimiento. Estos enfermos presentaron también una reducción de PAS, durante el seguimiento significativamente más baja (reducción de PAD, TAM y PP no significativa).

El análisis mediante un modelo de regresión de Cox mostró un mayor riesgo de microalbuminuria asociado con una mayor PA durante el seguimiento:

PAS (razón de riesgos proporcionales —HR— ajustado 1,04; intervalo de confianza —IC— 95%; 1,02 a 1,06; $P < 0,0002$).

PAD (HR ajustado 1,05; IC 95%: 1,01 a 1,10; $P > 0,0085$). PAM (HR ajustado 1,07; IC 95%: 1,03 a 1,10; $P < 0,0004$). PP (HR ajustado 1,03; IC 95%: 1,01 a 1,06; $P < 0,0075$).

El análisis mostró también la asociación de una mayor reducción de PA (PAS, PAD, PAM y PP) con una disminución del riesgo de microalbuminuria. Estas relaciones se mantuvieron después del ajuste con variables basales y tratamiento o no con Trandolapril, Verapamil o combinación de ambos.

En el estrato con PA más alta que la mediana del grupo, y también en el estrato con reducción de PA menor que la mediana del grupo, los tratados con IECA presentan significativamente menos microalbuminuria que los no tratados con IECA. Esto no sucede en el estrato de enfermos con PA más baja que la mediana del grupo, ni en los tratados con BCa en ninguna circunstancia.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En enfermos hipertensos y normoalbuminúricos con diabetes tipo 2, tanto la reducción de la presión arterial como la administración de IECAs pueden actuar de forma independiente en la prevención del desarrollo de microalbuminuria.

CLASIFICACIÓN

Nefropatía diabética. Progresión de la enfermedad renal. IECA. Bloqueantes de los canales del calcio. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Este trabajo consiste en un análisis *post hoc* del Estudio BENEDICT (ver nota clínica), en el que se demuestra que el tratamiento con un IECA (trandolapril), solo o asociado a un bloqueante de los canales del Calcio (verapamilo), reduce el riesgo de desarrollo de microalbuminuria en enfermos diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial, lo que no sucede cuando se utiliza aisladamente el bloqueante del Calcio.

Pero el estudio inicial no aclara si la reducción de la presión arterial y el IECA presentan efectos independientes sobre la disminución de la proteinuria o, por el contrario, ambos fenómenos están relacionados. Para resolver esta cuestión los autores realizan el análisis *post hoc* que ahora revisamos.

El principal inconveniente de este trabajo es, precisamente, el tratarse del análisis *post hoc* de un estudio previo. Es decir, constituye una reconsideración posterior al diseño y realización del mismo, formulando una pregunta que no estaba prevista inicialmente. Como es sabido (ver nota metodológica), este tipo de análisis deben ser valorados con precaución y sus resultados considerados simplemente como previos o preliminares hasta la

realización de un estudio diseñado específicamente para probar la hipótesis que se desprende de sus resultados.

Sin embargo, el análisis que se realiza en este trabajo no es sino un extensión del estudio estadístico previo, que estudia mediante modelos de regresión de Cox distintos estratos de PA en tratamiento con los distintos hipotensores incluidos y evalúa la aparición de microalbuminuria a lo largo de la evolución. La metodología desarrollada es correcta y por tanto consideramos que sus resultados son válidos y responden a la hipótesis planteada.

En los pacientes con PA por encima de la media, el trandolapril redujo significativamente el riesgo de desarrollar microalbuminuria a los mismos niveles observados en los pacientes que tenían valores de PA por debajo de la media, también tratados con trandolapril. Ello no sucedió en los pacientes tratados con verapamil. En diabéticos tipo 2 hipertensos y normoalbuminúricos el tratamiento con IECA es especialmente efectivo en pacientes con PA mal controlada, previniendo el desarrollo de microalbuminuria.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Son coincidentes con las referidas por los autores del trabajo.

NOTAS CLÍNICAS

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA PRESIÓN ARTERIAL PARA LA PREVENCIÓN DE LA MICROALBUMINURIA EN DIABÉTICOS: EL ESTUDIO BENEDICT (A. Martínez Castela)

En la actualidad existe gran controversia respecto a si debe instaurarse tratamiento precoz con IECAs o ARA II cuando el paciente diabético está hipertenso pero aún no ha desarrollado microalbuminuria. Algunos estudios¹ han demostrado que reducir la PA media por debajo de 92 mmHg retrasa la caída del Filtrado Glomerular (FG), lo que no han podido demostrar otros estudios, como AASK, ABD o REIN-2^{2,4}. Por otra parte, el beneficio del tratamiento con IECA ha sido analizado en un meta-análisis de 16 estudios incluyendo 7.603 pacientes, diabéticos, hipertensos y normoalbuminúricos, que ha demostrado una reducción del 42% de riesgo de desarrollar microalbuminuria⁵. El Estudio BENEDICT⁶, es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego que fue diseñado para discernir si un IECA y un bloqueante de los canales del calcio, solos o en combinación, previenen la aparición de microalbuminuria en sujetos diabéticos e hipertensos. Se incluyeron 1.204 pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos y normoalbuminúricos, que fueron seguidos durante 3,8 años en tratamiento con trandolapril, verapamil o la combinación de ambos. La variable primaria (microalbuminuria persistente) se alcanzó en el 5,7% de los tratados con trandolapril más verapamil, en el 6,0% de los sujetos que solo recibieron trandolapril, en el 11,9% de los tratados con verapamil, y en el 10% en el grupo placebo. Esto suponía una reducción del riesgo de aparición de albuminuria en comparación con placebo del 60% (razón de riesgos proporcionales -hazard ratio HR, 0,39; IC 95% 0,21 a 0,73) con la combinación trandolapril y verapamil, del 50% con trandolapril solo (HR 0,49; IC 95% 0,27 a 0,90), sin efecto cuando se utiliza solo el Verapamil. En los pacientes con PA por encima de la media, el trandolapril redujo significativamente el riesgo de desarrollar microalbuminuria a los mismos niveles observados en los pacientes que tenían valores de PA por debajo de la media, también tratados con trandolapril. Ello no sucedió en los pacientes tratados con verapamil. En diabéticos tipo 2 hipertensos y normoalbuminúricos el tratamiento con IECA es especialmente efectivo en pacientes con PA mal controlada, ya que previene el desarrollo de microalbuminuria. Por tanto, este trabajo demostró que el tratamiento con un IECA (trandolapril) solo, o asociado a un bloqueante de los canales del Calcio (verapamilo), reduce el riesgo de desarrollo de microalbuminuria en enfermos diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial, lo que no sucede cuando se utiliza aisladamente el bloqueante del Calcio. Por ello parece razonable postular que los

IECA deben administrarse precozmente en pacientes hipertensos con diabetes. La reducción de la PA y el tratamiento con IECA producen un efecto anti-microalbuminúrico independiente y aditivo. El impacto del control de la PA sobre el desarrollo de microalbuminuria traduce la vulnerabilidad del riñón diabético ante la agresión de la PA elevada. Por ello resulta fundamental reducir la PA para mejorar la presión intraglomerular y prevenir el daño glomerular. Dicho beneficio hemodinámico se observa particularmente cuando la PA no se controla de forma eficiente.

REFERENCIAS

- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Green T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seiffer JL; the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
- Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Philips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG; for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-2431.
- Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl. 2): B54-B64.
- Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganava M, Ene-lordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarsi E, Leonardi D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G; REIN-2 Study Group: Blood pressure control for renoprotection in patients with nondiabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-946.
- Strippoli GFM, Craig M, Schena FP, Craig JC: Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3081-3091.
- Ruggenenti P, et al for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951, 2004.

NOTAS METODOLÓGICAS

ANÁLISIS POST HOC (F. García López)

El análisis *post hoc* es aquél que no estaba previsto en el protocolo inicial cuando se diseñó el ensayo o el meta-análisis. Por el contrario, se trata de un análisis que, en muchas ocasiones, surge a partir de la mirada a los datos obtenidos en el ensayo. Se emplea con frecuencia en los análisis de subgrupos. Tiene que ver con el concepto de «dragado de datos», «expedición de caza», «expedición de pesca» o, con términos más drásticos, «tortura de datos», que suponen efectuar múltiples miradas a los datos hasta que estos aporten alguna asociación que sea estadísticamente significativa. El riesgo estadístico de estos análisis *post hoc* es que den lugar a asociaciones espurias. Todos los proyectos de investigación se conciben como instrumentos para comprobar hipótesis previamente formuladas. Los análisis *post hoc*, al no corresponder a hipótesis previas, no sirven para comprobar nada sino, a lo sumo, para formular nuevas hipótesis que deberán comprobarse en estudios ulteriores, ya con sus hipótesis y sus datos recogidos expresamente para comprobarlas. En un meta-análisis del efecto de los betabloqueantes después del infarto agudo de miocardio se obser-

vó un beneficio de los betabloqueantes en todos los ensayos excepto en uno que reclutó predominantemente a pacientes alemanes, en donde los betabloqueantes parecieron tener un efecto algo perjudicial. Un análisis *post hoc* podría haber llamado la atención sobre la especificidad de los pacientes alemanes. Pero concluir, basado en ello, que los betabloqueantes no deberían administrarse a pacientes alemanes con infarto de miocardio sería un despropósito. En resumen, aunque los análisis *post hoc* se consideran análisis inadecuados en muchas ocasiones, carentes de credibilidad, también pueden tener su justificación en ocasiones, para aprovechar la información obtenida en un ensayo clínico, por ejemplo, y su utilidad, si se toma en cuenta su limitación principal, como su carácter meramente exploratorio.

REFERENCIAS

- Silverman WA. Human experimentation. A guided step into the unknown. Oxford: Oxford University Press, 1985. 14-30. Lasserre M, Johnson K. The power of the protocol. *Lancet* 2002; 360: 1620-1622.

¿La diana de Hb de 13,5 g/dl frente a 11,3 g/dl, en el tratamiento con EPO en la enfermedad renal crónica estadios 3 y 4, disminuye los sucesos cardiovasculares y la mortalidad?



A. K. Singh, L. Szczech, K. L. Tang, H. Barnhart, S. Sapp, M. Wolfson, D. Reddan

Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098

Análisis crítico: R. Saracho Rotaache

Servicio de Nefrología. Hospital de Galdácano.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo controlado aleatorizado. Seguimiento a 16 meses.



Asignación: Aleatoria.



Enmascaramiento: Estudio abierto, sin enmascaramiento en el seguimiento, el paciente conocía el grupo al que había sido asignado. El comité evaluador de los resultados (*outcomes*) no conocía el grupo al que había sido asignado el paciente.



Ámbito: 130 Unidades de Nefrología en EE.UU., muchas ligadas a Universidades.



Pacientes: Total de 1.432 pacientes, 715 en el grupo de 13,5 g/dl y 717 en el de 11,3 g/dl. Pacientes con ERC estadios 3-4 definida según la fórmula MDRD y Hb < 11,0 g/dl. *Excluidos:* HTA no controlada, anemia refractaria, hemorragia digestiva activa o angina.



Intervención: Tratamiento con epoetin alfa en ambos grupos, en uno la diana era Hb 13,5 g/dl y en el otro, 11,3 g/dl. Durante un periodo medio de 16 meses. El análisis fue realizado por intención de tratar.



Variables de resultado: Variable compuesta: muerte o infarto de miocardio o ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. Si el paciente comenzaba diálisis se consideraba perdido en el seguimiento.



Tamaño muestral: Se estimó el número de pacientes necesarios para lograr detectar una diferencia de riesgo entre los grupos del 25%, partiendo de un riesgo de evento compuesto en el grupo control del 30%, con una potencia del 80%, un error tipo I de 0,05 y una tasa de perdidos del 30%.

Patrocinio: Patrocinado por *Johnson & Johnson Pharmaceuticals*, consta la declaración de conflicto de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos:

Variable principal	Grupo Hemoglobina 13,5 (N = 715)	Grupo Hemoglobina 11,3 (N = 717)
Historia declarada de hipertensión	95,8	93,2
Antecedentes de cirugía cardíaca	17,4	15,5
Cardiopatía	36,3	34,5
	<i>media (DT)</i>	<i>media (DT)</i>
Hemoglobina (g/dl)	10,1 (0,9)	10,1 (0,9)
Hematocrito (%)	31,4 (2,9)	31,4 (2,9)
Saturación de Transferrina (%)	25,2 (11,6)	24,6 (10,1)
Ferritina (ng/ml)	167,8 (157,2)	179,2 (171,5)
Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	36,7 (17,0)	37,1 (17,9)
FGA (ml/min) (MDRD)	27,0 (8,7)	27,3 (9,1)
Albumina (g/dl)	3,7 (0,5)	3,8 (0,5)
Cociente proteínas/creatinina en orina	1,6 (2,3)	1,5 (2,3)
Variable Principal 1 (14)	Muerte, IAM, ictus o ingreso por insuficiencia cardíaca	
	125 (17,5%)	97 (13,5%)
RAR (%) (IC 95%)		-4,0% (-7,7% a -0,2%)
RRR (%) (IC 95%)		-29% (-65% a -1%)
NNT (IC 95%)		NNTH 26 (477 a 13)
Variable Principal 2 (14)	Muerte de cualquier causa	
	52 (7,3%)	36 (5,0%)
RAR (%) (IC 95%)		-2,3% (-4,7% a 0,2%)
RRR (%) (IC 95%)		-45% (-121% a 5%)
NNT (IC 95%)		NNTH 45 (NNTH 22 a infinito a NNTB 428)*

Nota: Los resultados son negativos porque en este caso el grupo de tratamiento: Hemoglobina 13,5 es peor que el grupo control: Hemoglobina 11,3.

*Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (E. García López). *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 33. <http://www.senefrobe.org/notasmetodologicaspublico.asp>, 16 de noviembre de 2006.

Variables Secundarias

En el Grupo «hemoglobina alta», hubo más pacientes que iniciaron tratamiento con hemodiálisis que en el grupo «hemoglobina baja» (21,7% frente a 18,7%, razón de riesgos —RR—: 1,16, IC 95%: 0,94 a 1,43). El número de pacientes con IAM fue ligeramente menor en el grupo Hemoglobina alta (2,5% frente a 2,8%, RR: 0,90, IC 95%: 0,48 a 1,69). El número de pacientes con ictus fue idéntico en ambos grupos. El porcentaje de pacientes que precisaron ingreso hospitalario tanto por causas cardiovasculares como por cualquier causa fue significativamente superior en el Grupo «hemoglobina alta». La calidad de vida medida mediante 3 instrumentos, LASA, KDQ y SF36, mejoró tras el tratamiento de la anemia respecto a su valor basal, pero no hubo diferencias entre los dos grupos. El Grupo «hemoglobina alta» precisó casi el doble de dosis semanal de epoetin alfa que el Grupo «hemoglobina baja», 11.215 U vs 6.276 U.

Efectos Secundarios

Hubo diferencias en efectos adversos, 54,8% en el Grupo Hemoglobina alta y 48,5% en el Grupo Hemoglobina baja, de los pacientes reportaron al menos un efecto adverso grave ($p = 0,02$). Los tipos de efectos adversos fueron similares en ambos grupos, salvo la insuficiencia cardíaca congestiva que fue más frecuente en el Grupo Hemoglobina alta.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se recomienda el objetivo de hemoglobina de 11 g/dl a 12 g/dl en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica estadios 3 y 4 con epoetin alfa, frente al objetivo de 11g/dl a 13 g/dl debido al aumento del riesgo cardiovascular, al aumento del coste y la ausencia de beneficio en la calidad de vida.

CLASIFICACIÓN

Enfermedad renal crónica. Tratamiento. Anemia. EPO. Niveles de hemoglobina. Riesgo cardiovascular. Calidad de vida. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Este ensayo clínico aleatorizado no enmascarado con una metodología correcta demuestra el aumento de riesgo cardiovascular que comporta mantener en unos niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dl, frente a niveles situados entre 11 y 12 g/dl, a los pacientes tratados con eritropoyetina por anemia de enfermedad renal crónica estadios 3 y 4. El estudio está realizado en una población de pacientes con una prevalencia previa en enfermedad cardiovascular del 35% que parece elevada en relación a nuestra población de pacientes con ERC. Hubiera sido interesante disponer de los resultados por subgrupos según los pacientes tuvieran o no enfermedad cardiovascular previa, aun a sabiendas de que el ensayo no tenía potencia suficiente para encontrar diferencias significativas dentro de cada subgrupo.

Como problemas metodológicos caben destacarse la ausencia de doble ciego (resulta difícil de diseñar un doble ciego en este caso), la pérdida de seguimiento de un número ligeramente mayor de pacientes en el grupo de 11,3 g/dl y un porcentaje mayor de pacientes con HTA, cirugía coronaria y enfermedad cardiovascular al inicio del estudio en los pacientes asignados al grupo de hemoglobina 13,5. La falta de doble ciego puede no ser tan necesaria cuando la variable principal está bien concretada y es objetiva, muerte o enfermedad cardiovascular con criterios diagnósticos estrictos y evaluados por jueces enmascarados al grupo de intervención. Se plantea la cuestión de la influencia posible del desequilibrio inicial de los dos grupos, con ligera mayor morbilidad en el grupo de la hemoglobina alta, sobre los resultados finales y el papel de la estadística para resolver esta cuestión.

Es interesante reseñar que el resultado encontrado ha sido el opuesto al planteado en la hipótesis a estudiar y que ha sido financiado por la compañía farmacéutica que comercializa el fármaco y, a pesar de ello, ha sido publicado en una revista con mucha difusión.

Este estudio añade más evidencia en contra de recomendar la normalización de los niveles hemoglobina en el tratamiento con Epo. Aunque hay algunos resultados contradictorios, la mayoría de los trabajos publicados tanto en hemodiálisis como en prediálisis muestran la falta de beneficio o incluso el aumento del riesgo cardiovascular al normalizar los niveles de hemoglobina. Aunque la literatura publicada hasta ahora indicaba una mayor calidad de vida relacionada con la salud con niveles normales de hemoglobina tras el tratamiento con Epo, el presente trabajo no muestra diferencias en calidad de vida. Como los autores indican, sus resultados van en contra del aumento de 12 g/dl a 13 g/dl en el límite superior del objetivo a conseguir mediante el tratamiento con EPO, establecido recientemente en las guías K/DOQI del tratamiento de la anemia.

REFERENCIAS

1. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
2. Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3154-65.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El objetivo de tratamiento con Epo en la ERC prediálisis debería mantenerse en un nivel de hemoglobina de 11,3 g/dl. Niveles diana superiores no disminuyen el riesgo cardiovascular, ni mejoran la calidad de vida aumentando al doble el costo del tratamiento con Epo.

NOTAS METODOLÓGICAS

AJUSTE DE FACTORES PRONÓSTICOS EN EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS (F. García López)

El propósito fundamental de la distribución aleatoria en los ensayos clínicos es conseguir grupos homogéneos en todas las variables pronósticas, excepto en el tratamiento que se estudia, de modo que una diferencia en el desenlace de los grupos se pueda achacar al tratamiento. Por tanto, cuando los distintos grupos son homogéneos, es decir, presentan factores pronósticos similares, el análisis estadístico principal se limita a la diferencia o razón de riesgos entre las variables de desenlace, sin tener en cuenta ninguna variable inicial previa.

El problema surge cuando hay desequilibrios entre las variables pronósticas iniciales, pues esos desequilibrios pueden afectar a la magnitud y precisión de las diferencias entre los grupos. Si eso sucede por un fracaso de la distribución aleatoria, por ser un estudio no aleatorizado o porque la aleatorización no ha sido oculta, desaparece la característica fundamental del ensayo clínico, y pueden estar presentes el sesgo de selección y la confusión en la interpretación de los resultados. Los desequilibrios se pueden deber también al azar, a pesar de haberse efectuado adecuadamente la aleatorización. En ambos casos, las variables que tienen una influencia pronóstica importante sobre el desenlace se pueden ajustar mediante un análisis estadístico que depende del tipo de variable de desenlace (análisis de covarianza, análisis de Mantel-Haenszel, regresión logística múltiple o análisis de supervivencia). El sentido de este análisis ajustado sería indicar que el efecto observado del tratamiento es «independiente» de los factores pronósticos.

Algunos bioestadísticos no están de acuerdo en ajustar las variables pronósticas en los ensayos controlados aleatorizados, ya que, con la homogeneidad de los grupos, un análisis no ajustado de las variables de resultado bastaría por sí solo para indicar los efectos del tratamiento «independientes» de todos los factores pronósticos. Por el contrario, en presencia de desequilibrio en las variables pronósticas de los grupos de tratamiento, un análisis ajustado carecería de credibilidad suficiente si contradice el resultado no ajustado. Sin embargo, el análisis ajustado con las variables pronósticas puede aportar beneficios, como la mejora de la precisión del efecto del tratamiento, con intervalos de confianza más estrechos. Además, el análisis ajustado a las variables pronósticas importantes serviría para ratificar los resultados del análisis no ajustado, como sucede en la mayoría de las ocasiones en que ambos tipos de análisis dan resultados concordantes. En la medida de lo posible, los análisis ajustados a covariables deberían especificarse de antemano en el diseño del ensayo clínico. En la práctica, en la mayoría de las publicaciones de los ensayos clínicos se pone más énfasis en el análisis no ajustado y se relega el análisis ajustado a un papel secundario.

REFERENCIAS

1. Pocock SJ, Assmann SE, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis, covariate adjustment and baseline comparisons in clinical trial reporting: current practice and problems. *Stat Med* 2002; 21: 2917-2930.