

# En el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica con agentes estimulantes de la eritropoyesis, ¿cómo afectan distintas dianas terapéuticas de hemoglobina a la mortalidad y a sucesos cardiovasculares?



A. Phrommintikul, S. J. Haas, M. Elsik, H. Krum

**Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9559): 381-388**

Análisis crítico: F. García López

Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

**Delimitación del tema en estudio:** Pacientes con anemia causada por insuficiencia renal crónica tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis (epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina y placebo) y en quienes se comparan dos dianas terapéuticas de hemoglobina distintas con respecto a la mortalidad global y los siguientes sucesos cardiovasculares: infarto de miocardio, cambios en la presión arterial, trombosis de acceso vascular arteriovenoso, cambios en la masa ventricular izquierda.

**Criterios de selección de estudios:** Ensayos controlados aleatorizados efectuados en adultos y publicados en inglés.

**Criterios de exclusión:** Se excluyeron expresamente aquellos ensayos con menos de 100 pacientes reclutados, con un tiempo de seguimiento inferior a 12 meses y con niveles de hemoglobina inicial inferior a 8 g/dl. Se excluyeron también los estudios no aleatorizados, de farmacocinética o farmacodinámica, de comparación entre dosis o vías de administración, o de comparación entre varios agentes estimulantes de la eritropoyesis.

**Fuentes de datos:** MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Controlled Clinical Trials Register Database*, un registro de ensayos controlados aleatorizados del Grupo Renal de la Colaboración Cochrane y los ensayos registrados en *ClinicalTrials.gov*; revisión manual de las referencias de los artículos recuperados; y libros de resúmenes de las reuniones anuales de la *American Society of Nephrology*, *ERA-EDTA* e *International Society of Nephrology*.

**Extracción de datos:** Dos investigadores resumieron de modo independiente la información y los criterios de calidad de cada ensayo y buscaron el consenso. Un tercero aplicó las recomendaciones QUORUM, de publicación de revisiones sistemáticas, de modo enmascarado.

**Evaluación de la calidad:** La calidad se evaluó mediante los criterios establecidos acerca del encubrimiento de la aleatorización, el análisis por intención de tratar, el carácter completo del seguimiento, la adjudicación de los acontecimientos adversos, fuente de financiamiento, el papel del investigador principal en el diseño y análisis del ensayo y quién gestionó la base de datos, el promotor o el investigador.

**Tratamiento de los resultados:** Se agruparon los resultados de los ensayos individuales con el modelo de efectos fijos de Mantel-Haenszel y el modelo de efectos aleatorios de Simonian y Laird para variables dicotómicas.

**Promoción:** No hubo financiamiento externo de este estudio.

## RESULTADOS PRINCIPALES

A partir de 255 estudios potencialmente elegibles se seleccionaron 9 ensayos (5.143 pacientes) que reunieron los criterios de selección. Los pacientes tenían insuficiencia renal crónica moderada a grave (estadios 3-5) y el tiempo de seguimiento osciló entre 12 y 48 meses. La diana superior propuesta de los ensayos osciló entre 12 y 16 g/dl y la diana inferior osciló entre 9 y 12 g/dl. Las cifras alcanzadas oscilaron entre 12 y 14 g/dl y 10 y 11,7 g/dl, en los grupos de diana alta y baja, respectivamente. Ninguno de los ensayos empleó darbepoetina. Los criterios diagnósticos de los sucesos cardiovasculares fueron heterogéneos en los distintos ensayos. No hubo heterogeneidad en los ensayos que desaconsejara efectuar un meta-análisis.

<b>Mortalidad global</b>	No se indican los fallecidos en cada ensayo por grupo de tratamiento (IC 95%) 1,17 (1,01 a 1,35)
Razón de riesgos —RR—	
Exceso relativo de riesgo de muerte (%) (IC 95%)	17% (1% a 35%)
NNT (IC 95%)	No aportan datos para su cálculo
<b>Mortalidad global en pacientes prediálisis</b>	
RR (IC 95%)	1,33 (0,98 a 1,81)
<b>Mortalidad global en pacientes en diálisis</b>	
RR (IC 95%)	1,14 (0,99 a 1,32)

No hubo diferencias apreciables entre los grupos con respecto a la incidencia de infarto de miocardio; el riesgo de presión arterial mal controlada fue superior en el grupo de diana alta (RR 1,27, IC 95% 1,08 a 1,50), así como el riesgo de trombosis del acceso vascular (RR 1,34, IC 95% 1,16 a 1,54). No se pudo hacer un meta-análisis formal del cambio en la masa ventricular izquierda, pero en ningún ensayo individual hubo diferencias en la masa entre los grupos con diana alta y diana baja.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El propósito de alcanzar una diana alta de hemoglobina en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica pone a los pacientes en un peligro mayor de muerte que el propósito de alcanzar una diana menor. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica deberían establecer un límite superior en la hemoglobina alcanzada.

## CLASIFICACIÓN

Insuficiencia renal crónica. Anemia. Agentes estimulantes de la eritropoyesis. Diana de la hemoglobina. Nivel de evidencia: 1. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## COMENTARIOS

Los resultados de este meta-análisis muestran de modo claro y consistente un aumento de la mortalidad cuando se establece una diana terapéutica alta de hemoglobina en enfermos con anemia producida por la insuficiencia renal crónica. El aumento de mortalidad al alcanzar dianas altas sucede tanto en los pacientes prediálisis como en aquellos en diálisis. Las causas de este aumento de la mortalidad se desconocen pero la mayor mortalidad se asocia con un aumento, también claro y consistente, en la frecuencia de presión arterial mal controlada y en la trombosis del acceso vascular para hemodiálisis. No hay, sin embargo, diferencias en la incidencia de infarto de miocardio en los dos grupos. Se desconoce si el efecto perjudicial de la elevación de la hemoglobina se debe al aumento de la masa eritroidea o, por el contrario, se debe a efectos intrínsecos de los agentes estimulantes de la eritropoyesis independientes de la concentración de hemoglobina, como pueden ser su papel en el desarrollo de trombosis a través de su actividad en la inflamación y en la actividad antifibrinolítica o el estímulo del crecimiento vascular y en la regulación de los factores vasoactivos. Un hallazgo inesperado del meta-análisis y que suscita futuros estudios es que los dos ensayos que emplearon menores dosis de eritropoyetina humana recombinante en el grupo de la hemoglobina alta fueron los que tuvieron un número menor de fallecidos en esos grupos.

Estos resultados contrastan con los resultados de los estudios observacionales previos, que favorecían un beneficio en la mortalidad de la administración de agentes estimulantes de eritropoyesis para lograr hemoglobinas diana altas (*ver nota metodológica*). Llama la atención que las dianas altas, las asociadas con mayor mortalidad, están dentro de los rangos fisiológicos de la hemoglobina, es decir, entre 12 y 16 g/dl. Los ensayos incluidos en el meta-análisis fueron dispares con respecto a las cifras de hemoglobina buscadas, tanto en el grupo con dianas altas como en el de dianas bajas, de modo que es difícil establecer un punto de corte claro entre los dos grupos. Pero no hubo ningún ensayo que tomara como diana alta cifras inferiores a 12 g/dl ni ninguno que tomara como diana baja cifras superiores a 12 g/dl. Está en marcha el ensayo TREAT (*The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*) para resolver la cuestión de la hemoglobina diana óptima con respecto a la mortalidad y a los sucesos cardiovasculares, pero compa-

ra darbepoetina y placebo para alcanzar dos dianas de hemoglobina quizá demasiado alejadas: 13 g/dl y 9 g/dl. Ante los resultados de este meta-análisis cabe preguntarse si es necesario obtener más evidencia para dejar zanjado el dilema entre una diana alta o baja de hemoglobina.

Esta revisión sistemática contiene algunos aspectos metodológicos que son cuestionables. En primer lugar, la selección de los estudios individuales se restringe a aquellos publicados en inglés: como se ha demostrado que los resultados de los ensayos publicados en idiomas distintos al inglés tienden a diferir de los de los ensayos publicados en inglés, de haber ensayos en idiomas distintos esta diferencia potencial podría afectar a la naturaleza de los resultados. A favor de los autores, sin embargo, hay que indicar que no mencionan haber encontrado ningún ensayo publicado en otros idiomas. En segundo lugar, los autores establecen una serie de criterios de exclusión, algunos razonables, como la exclusión de grupos con hemoglobina inicial de menos de 8 g/dl, de ensayos con tiempo de seguimiento inferior a 12 meses, y otros menos justificables, como que el tamaño de muestra de cada ensayo sea superior a 100 sujetos. De hecho, se excluyeron 24 ensayos con un tamaño de muestra inferior a 100 sujetos. Los autores intentaron subsanar esta deficiencia mediante análisis de sensibilidad en donde incluyen algunos de los ensayos excluidos, aunque no todos. En tercer lugar, los autores no describieron análisis de sensibilidad que tuvieran en cuenta los criterios de calidad de los ensayos individuales.

Se ha criticado este meta-análisis por agrupar pacientes en diálisis con pacientes en prediálisis. En mi opinión, este agrupamiento está justificado por la naturaleza de la patología (la anemia de la insuficiencia renal) y por el tratamiento. Los propios autores dan los resultados de cada uno de estos subgrupos por separado, en los que se puede ver que no hay una discrepancia manifiesta que impida su agrupamiento.

Por último, los autores señalan que un meta-análisis no reemplaza el valor de ensayos clínicos aleatorizados adecuadamente diseñados, pero es escasa la probabilidad de que un ensayo así se pueda llevar a cabo en el futuro, por lo que la información aportada por el meta-análisis constituye una información válida para resumir la evidencia disponible hasta la fecha.

## CONCLUSIONES de los REVISORES

Los ensayos clínicos muestran una evidencia consistente y clara en contra del establecimiento de una diana de hemoglobina alta que suponga una corrección completa de la anemia, mediante el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis, en pacientes con insuficiencia renal crónica, tanto en diálisis como en prediálisis. La evidencia indica que la corrección completa de la hemoglobina con dichos agentes aumenta la mortalidad y tiene un efecto nocivo en el control de la presión arterial y en las trombosis de los accesos vasculares para hemodiálisis. Está por aclarar si los efectos perjudiciales son debidos al empleo de dosis altas de agentes estimulantes de la eritropoyesis o a efectos relacionados con las propias cifras alta de hemoglobina, o a ambos.

## NOTAS METODOLÓGICAS

### ESTUDIOS OBSERVACIONALES FRENTE A ESTUDIOS EXPERIMENTALES (F. García López)

Aunque algunos autores defienden que los estudios observacionales pueden constituir un medio práctico y barato para establecer el beneficio o el perjuicio de las intervenciones terapéuticas, su papel sólo debe merecer crédito cuando, por ejemplo, por razones de la rareza de la patología o por motivos éticos, no se pueden efectuar los estudios experimentales que abordan la cuestión, es decir, ensayos controlados aleatorizados o meta-análisis de dichos ensayos. A diferencia de los ensayos controlados con asignación aleatoria, los estudios observacionales, por lo general estudios de cohortes, incurrir con frecuencia en el llamado sesgo de selección, es decir, en la desigualdad de los grupos que se estudian, más allá de si reciben o no el tratamiento en estudio. Al no ser iguales por entero, nunca se podrá saber a ciencia cierta si los desenlaces distintos entre el grupo que recibe el tratamiento y el grupo control son debidos al propio tratamiento o a diferencias en el pronóstico de los pacientes.

En los últimos años, los resultados de varios ensayos aleatorizados han cuestionado, o incluso mostrado el efecto nocivo de tratamientos con un presunto

beneficio obtenido a partir de estudios observacionales: el tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres posmenopáusicas para la prevención de la cardiopatía isquémica; la vitamina E para la prevención de la cardiopatía isquémica; o los carotenoides en la prevención del cáncer de pulmón.

En el ámbito de la anemia de la insuficiencia renal crónica, la mayoría de los estudios observacionales han puesto de manifiesto una mejor supervivencia cuando se normaliza la hemoglobina, mientras que un meta-análisis de los ensayos clínicos muestra los resultados contrarios, que la normalización de la hemoglobina conlleva un aumento de la mortalidad. Esta discrepancia puede deberse a que el grupo control de los estudios observacionales, el que no alcanzaba cifras normales de hemoglobina, podría estar compuesto en buena parte por pacientes más enfermos, y por tanto con mayor riesgo de muerte, en los que no se normaliza la hemoglobina a pesar de dosis crecientes de los agentes estimulantes de la eritropoyesis. La asociación espuria entre los niveles de hemoglobina y la mortalidad estaría confundida por la inclusión de estos pacientes más enfermos en el grupo control, mientras que los ensayos con distribución aleatoria, al igualar las características pronósticas de todos los pacientes en los distintos grupos, muestran una asociación que es causal.