

¿En pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3-4 con anemia, ¿es preferible la normalización de la hemoglobina a la corrección parcial de la anemia para la disminución de los eventos cardiovasculares?



T. B. Drüeke, F. Locatelli, N. Clyne, K. U. Eckardt, I. C. Macdougall, D. Tsakiris, H. U. Burger, A. Scherhag

Normalization or hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084

Análisis crítico: R. Saracho Rotaeché

Servicio de Nefrología. Hospital de Galdácano.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo clínico abierto. Seguimiento medio de 3 años.



Asignación: Aleatoria.



Enmascaramiento: Estudio abierto, sin enmascaramiento en el seguimiento. No consta si 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: 92 centros en 22 países, fundamentalmente europeos, excepto: Méjico, Hong-Kong, Taiwán, Tailandia y Turquía.



Pacientes: Total de 605 pacientes (2 excluidos después de aleatorizar), 301 en el grupo de normalización de hemoglobina (Hb) (diana Hb 13-15 g/dl) y 302 en el de tratamiento con EPO (epoetina beta) sólo si Hb < 10,5 g/dl (diana Hb 10,5-11,5 g/dl). Pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadios 3-4 y Hb 11,0-12,5 g/dl. **Excluidos:** presión arterial > 170/95 mmHg, enfermedad cardiovascular avanzada, necesidad de diálisis en menos de 6 meses, evento cardiovascular o transfusión en los 3 meses anteriores, anemia no renal, ferritina < 50 ng/ml, proteína C reactiva > 15 mg/l, tratamiento previo con EPO.



Intervención: Tratamiento con epoetin beta en ambos grupos, en uno se comenzaba con EPO con la diana de Hb en 13-15 g/dl y otro grupo sólo si Hb < 10,5 g/dl con diana de Hb: 10,5-11,5 g/dl. Durante un periodo medio de 3 años. El análisis fue realizado por intención de tratar.



Variables de resultado: *Variable principal:* tiempo hasta primer evento cardiovascular. *Variables secundarias:* Muerte de cualquier causa, Muerte de causa cardiovascular, Insuficiencia cardíaca, intervención cardiovascular, hospitalización de cualquier causa, hospitalización de causa cardiovascular, cambios en parámetros de ecocardiograma, tiempo hasta inicio de diálisis, parámetros analíticos de nutrición e inflamación y calidad de vida (SF36).



Tamaño muestral: Se estimó el número de pacientes necesarios para lograr detectar una diferencia de riesgo entre los grupos del 33%, partiendo de un riesgo de evento compuesto en el grupo control del 15% anual, con una potencia del 80% y un error tipo I de 0,05 para dos colas, utilizando la prueba de los rangos logarítmicos.

Patrocinio: Patrocinado por *F. Hoffmann-La Roche*, consta la declaración de conflicto de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos:

Variable principal	Grupo Hemoglobina 13-15 (N = 301) N (%)	Grupo Hemoglobina 10,5-11,5 (N = 302) N (%)
Género masculino	171 (57)	154 (51)
Enfermedad CV previa	280 (93)	278 (92,1)
Tratamiento β-bloqueantes	130 (43)	10,2 (34)
Dislipemia	119 (40)	93 (31)
HTA	275 (91)	269 (89)
	<i>media (DT)</i>	<i>media (DT)</i>
Hemoglobina (g/dl)	11,6 (0,6)	11,6 ± 0,6
Saturación de Transferrina (%)	25,6	38,1
Ferritina (ng/ml)	174,4 (148,3)	189,4 (157,7)
Aclaramiento de Creat. (ml/min fórmula Cockcroft-Gault)	24,9 (6,3)	24,2 (6,0)
Índice de masa de VI g/m ²	120,3 (35,0)	118,0 (34,3)
Variable Principal 1	Evento cardiovascular o muerte	
	n (%)	n (%)
RAR (%) (IC 95%)	58 (19,3%)	47 (15,6%)
RRR (%) (IC 95%)		-3,7% (-9,8%, 2,3%)
NNT (IC 95%)		-24% (-76%, 13%)
Otra variable	Muerte de cualquier causa	
	n (%)	n (%)
RAR (%) (IC 95%)	31 (10,3%)	21 (7,0%)
RRR (%) (IC 95%)		-3,3% (-7,8%, 1,1%)
NNT (IC 95%)		-48% (-156%, 14%)
		NNTH 30 (NNTH 13 a infinito a NNTB 89)*

* 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 hubo diferencias significativas entre el grupo Hb 13-15 y el grupo Hb 10,5-11,5 en cuanto a incidencia de muerte por causas cardiovasculares, 4% frente a 3%, HR = 0,74 (0,33-1,70), tiempo medio hasta empeoramiento de insuficiencia cardíaca (clase NYHA), porcentaje de pacientes sometidos a intervención cardiovascular 7% frente a 6%, incidencia de ingresos hospitalarios 61% frente a 59%, o duración media de ingreso hospitalario por causas cardiovasculares 53 frente a 28,2 días. Tampoco hubo diferencias en los cambios de masa ventricular medidos por ecocardiografía, en el primer año -4,6 frente a -3,3 g/m², en el segundo año -6,4 frente a -7,3 g/m². La calidad de vida medida mediante SF36, al cabo de un año fue significativamente mejor en el grupo Hb 13-15 en las dimensiones de salud general, salud mental, función física, rol físico, función social y vitalidad. Aunque no hubo cambios en la velocidad de pérdida de función renal entre los grupos ni en el porcentaje de pacientes que precisó tratamiento con diálisis, el tiempo medio hasta el inicio de diálisis fue significativamente más corto en el grupo Hb 10,5-11,5 medido a partir de los 3 años. El Grupo Hb 13-15 precisó más del doble de dosis semanal de EPO beta que el Grupo Hb 10,5 a 11,5, 5.000 UI vs 2.000 UI.

Efectos Secundarios

En general no hubo diferencias en la prevalencia de efectos secundarios entre los grupos. Sin embargo, hubo significativamente más incidencia de hipertensión en el grupo Hb 13-15, 30% frente a 20%.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El estudio añade evidencia directa para recomendar la corrección parcial de la anemia, niveles de Hb 10,5 a 11,5, frente a la normalización de Hb con niveles de 13 a 15, mediante EPO beta en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 ó 4.

CLASIFICACIÓN

Enfermedad renal crónica. Anemia. Agentes estimulantes de la eritropoyesis. 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 sin graves defectos metodológicos demuestra que el inicio precoz del tratamiento con EPO para conseguir unos niveles de Hb «normales» de 13-15 en la anemia de la ERC no produce beneficios en la mortalidad o morbilidad cardiovascular ni tampoco induce una mayor reducción de la hipertrofia ventricular izquierda que un tratamiento con EPO iniciado de forma más tardía, cuando Hb < 10,5 g/dl con una dina de Hb de 10,5-11,5 g/dl. Por el contrario, encuentran una mejor calidad de vida en el grupo de Hb 13-15 g/dl. El estudio está realizado en una población de pacientes con un perfil de riesgo cardiovascular inferior a otros trabajos similares y que reciben en un 70% tratamiento con bloqueo del sistema renina angiotensina.

Como problemas metodológicos están la ausencia de doble ciego, y la falta de potencia. La falta de doble ciego no es determinante cuando la variable principal está bien concretada y es objetiva, como en el caso de mortalidad o morbilidad con criterios objetivos. Sin embargo esta falta de potencia puede cuestionar los resultados en cuanto a calidad de vida, dado que recibieron inyecciones de epoetin beta mientras que en el grupo de Hb 10,5-11,5 sólo la recibieron 67%, por tanto es difícil descartar que el efecto placebo fuera el responsable de la mejor calidad de vida encontrada en el grupo de Hb 13-15. Otro problema es la falta de potencia del estudio: el cálculo del número de pacientes necesario se hizo en base a un número de eventos previsto de 200, sin embargo sólo se produjeron 105, el intervalo de confianza de la razón de riesgos proporcionales (*hazard ratio*) para la variable principal fue de 0,88 a 1,89, lo que indica que en el mejor de los casos el «posible» efecto beneficioso de la diana Hb 13-15 g/dl habría re-

ducido el riesgo en un 13%. Los autores comentan que la razón para no haber encontrado dicho efecto beneficioso no reside en la falta de potencia sino en la ausencia real de efecto beneficioso. Realmente la falta de potencia condiciona que sea más probable no encontrar diferencias entre los grupos, como así ha sido. Si el trabajo hubiera tenido mayor potencia las diferencias significativa podrían haber ido a favor o en contra del grupo Hb 13-15 g/dl.

Este estudio ofrece evidencia en un tipo de pacientes renales con menor patología y riesgo cardiovascular que los otros dos ensayos realizados con el mismo objetivo, lo que cuestiona el argumento de que la falta de beneficio (o el perjuicio) de la «normalización» de los niveles de Hb se produjo porque los pacientes tenían una patología cardiovascular tan severa en la que era difícil disminuir el riesgo.

REFERENCIAS

1. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
2. Remuzzi G, Ingelfinger JR. Correction of anemia: payoffs and problems. *N Engl J Med* 2006; 355: 2144-2146.
3. Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from Create and Choir. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 309-312.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Según los resultados de este trabajo y teniendo en cuenta la evidencia disponible no parece aconsejable intentar «normalizar» los niveles de Hb a valores diana de 13-15 g/dl en los pacientes con ERC mediante el tratamiento con epoetin beta, son preferibles dianas de 10,5 a 11,5 g/dl.

NOTAS CLÍNICAS: Ver la revisión clínica, publicado en este mismo número: Cifras diana de hemoglobina en la insuficiencia renal crónica: evidencia y guías de práctica clínica, realizada por F. García López y R. Saracho Rotaache.