

¿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.