

¿El tratamiento con alopurinol reduce la presión arterial en adolescentes con diagnóstico reciente de hipertensión esencial?

Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. A randomized trial. JAMA 2008;300:924-32.

Análisis crítico: **Vicente Barrio Lucía**

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid)

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, realizado desde marzo de 2004 hasta septiembre de 2007 con seguimiento durante 10 semanas.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por el Comité de Ética del Baylor College of Medicine en Houston, Texas, EE.UU. Se obtuvo el consentimiento informado del propio paciente y de al menos uno de sus padres antes de la inclusión en el ensayo. Registrado en clinicaltrials.gov (NCT00288184).

■ Asignación

- Aleatorizada con tabla de números aleatorios en la Farmacia del Hospital.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Consulta externa de hipertensión en el Children's Hospital de Houston, Texas, EE.UU.

■ Pacientes

- Pacientes adolescentes, de 11 a 17 años, con hipertensión arterial (HTA) grado 1 confirmada, >95 percentil para edad, sexo y altura¹, ácido úrico sérico >6 mg/dl, sin evidencia de daño en órgano diana y sin tratamiento (tto.) antihipertensivo previo. Se excluyeron aquellos pacientes con HTA secundaria y/o enfermedad renal, cardiovascular, gastrointestinal, hepática o endocrinológica. De los 168 pacientes potencialmente elegibles, 81 (48%) no aceptaron someterse al cribado y 46 (27%) fueron cribados pero no reclutados al no cumplir alguno de los criterios de inclusión. Once pacientes que cumplían criterios de inclusión abandonaron antes de la distribución aleatoria. Finalmente, 30 pacientes fueron aleatorizados y completaron el protocolo de estudio. La baja relación entre reclutamiento y cribado (30/168, 18%) es habitual en los ensayos clínicos pediátricos y acorde con las observaciones publicadas. No se perdió ningún paciente de seguimiento. Los pacientes recibieron consejo nutricional para seguir una dieta saludable y reducir la ingesta de Na, así como el peso en caso de considerarse adecuado.

■ Intervenciones

- Asignación aleatoria a tto. con alopurinol 200 mg/12 h o placebo cada 12 h durante 4 semanas, seguido por un periodo de abstención terapéutica de 2 semanas y

finalmente por tto. cruzado con alopurinol o placebo en las mismas dosis durante 4 semanas. Se controló la adherencia al tto. con el recuento de comprimidos.

■ Variables de resultado

Principal: registro de presión arterial (PA) casual en la consulta. Secundarias: monitorización ambulatoria de PA durante 24 h (MAPA) con monitores SpaceLabs 90217 (medias de PA sistólica y diastólica >95 percentil), carga sistólica y diastólica (porcentaje de registros >95 percentil) y patrón *dipper* (diferencias de medias de PA sistólica y diastólica diurnas y nocturnas >10%), controles analíticos básicos de laboratorio, actividad de renina plasmática y bioimpedancia cardiaca no invasiva (Bio-Z), realizada 3 a 7 días antes del inicio de tto. con cualquier medicación y el último día de cada fase de medicación.

■ Tamaño muestral

- Se calculó el tamaño muestral para detectar diferencias de PA sistólica de 6 mmHg y diastólica de 5 mmHg con una potencia del 90% para cada cambio de PA. Como las cifras individuales de PA no son independientes, se asumió una covarianza del 50% para las cifras de PA. Además, para corregir para determinaciones de PA y test repetidos, se ajustó el valor del error de tipo 1 (alfa) por alocaión prospectiva, 0,03 para el cambio en la medida casual en la consulta para PA sistólica y diastólica, 0,01 para la carga de PA sistólica y 0,01 para PA sistólica media en el registro de 24 horas. Con estas asunciones, se necesitaban al menos 27 participantes en el ensayo.

■ Estadística

Todos los análisis se realizaron por intención de tratar, es decir que sólo se tuvo en cuenta la fase del tto., no la adherencia al mismo o los cambios en los niveles de ácido úrico. Las medias de los cambios de PA de cada paciente entre pre-tto. y placebo y pre-tto. y alopurinol se analizaron con t test para datos emparejados y t² de Hotelling para datos repetidos, después de confirmar la ausencia de un efecto por el orden del tto. La variable dicotómica, presencia o ausencia de HTA se analizó con el test de MacNemar. Los cambios de la media de resistencias vasculares sistémicas y valores de actividad de renina plasmática se analizaron con análisis de la varianza para medidas repetidas. Todos los análisis se realizaron con el programa Statistica v8.0 (Statsoft Inc.).

■ Promoción y conflicto de intereses

Financiado con dos becas del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (NIH). Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

La media de edad fue de 15,1 años (intervalo de confianza IC 95%, 13,5-17,8), 60% varones, con un índice de masa corporal (IMC) medio de 33 kg/m² (IC 95%, 28-36), 73% (22/30) presentaban sobrepeso u obesidad (>90 percentil del IMC para edad y sexo) y 30% (9/30) cumplían criterios de síndrome metabólico. Las cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) al reclutamiento fueron 139 mmHg (IC 95%, 137-141) y 83 mmHg (IC 95%, 80-85), respectivamente.

Variable principal media (IC 95%)	Placebo	Alopurinol	p
Diferencia en PAS casual mmHg	-2,0 (0,3 a -4,7)	-6,9 (-4,5 a -9,3)	0,01
Diferencia en PAD casual mmHg	-2,4 (0,2 a -4,1)	-5,1 (-2,5 a -7,8)	0,05

Variables secundarias

Diferencia en PAS MAPA mmHg	0,8 (3,4 a -2,9)	-6,3 (-3,8 a -8,9)	0,01
Diferencia en PAD MAPA mmHg	-0,3 (2,3 a -2,1)	-4,6 (-2,4 a -6,8)	0,004
Carga sistólica PA, %	48,6 (34,0 to 50,2)	23,3 (15,8 to 30,9)	0,01
Carga diastólica PA, %	29,2 (25,6 to 37,1)	18,1 (12,3 to 23,8)	0,01
HTA, N.º/total (%)	29/30 (97)	10/30 (33)	0,001

Bioimpedancia y variables exploratorias media (IC 95%)

	Pre-tto.	Placebo	Alopurinol	p
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	72 (67-78)	74 (69-80)	75 (69-80)	0,87
Gasto cardíaco, l/min	6,4 (5,6-7,1)	6,2 (5,4-7,0)	6,6 (5,9-7,2)	0,56
Índice de resistencias vasculares sistémicas (dinas s/cm ³)/m ²	2.478 (2.223-2.731)	2.473 (2.232-2.615)	2.136 (2.056-2.228)	0,03
Agua corporal total, l	27,8 (26,0-29,7)	28,0 (26,1-30,1)	28,1 (26,0-29,9)	0,86
Actividad de renina plasmática, ng/ml/h	1,9 (1,7-2,2)	2,1 (1,8-2,4)	1,4 (0,8-2,1)	0,02
Ácido úrico sérico, mg/dl	6,9 (6,5-7,4)	6,4 (5,8-7,0)	4,2 (3,7-4,6)	0,01

La tasa media de adherencia al tto. fue de 76% y no se produjeron reacciones adversas en síntomas por interrogatorio dirigido, examen físico ni en resultados de laboratorio.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

A corto plazo, el tratamiento con alopurinol reduce la PA en adolescentes con HTA esencial grado 1 de reciente diagnóstico y uricemia >6 mg/dl. Estos resultados obligan a replantearse el papel del ácido úrico en la patogenia de la hipertensión arterial esencial.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Ensayo clínico controlado de pequeño tamaño y con un corto periodo de seguimiento, aunque metodológicamente impecable en su diseño, realización y análisis, que demuestra que el tratamiento con alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa, reduce las cifras de PA en adolescentes con HTA esencial grado 1 de reciente diagnóstico y uricemia >6 mg/dl. El objetivo del estudio no fue tanto el ampliar las indicaciones de tto. con alopurinol, sino demostrar el papel patogénico del ácido úrico en la HTA esencial. El grado de reducción de las cifras de PAS y PAD observada con alopurinol es similar al descrito para la medicación antihipertensiva en monoterapia² en población pediátrica con HTA moderada y severa. La disminución de la actividad de renina plasmática y de las resistencias vasculares sistémicas observadas bajo tto. con alopurinol podrían explicar la disminución de cifras de PA. Estudios experimentales han demostrado que la expresión de renina intrarrenal está mediada por el ácido úrico que, además, estimula su liberación por un mecanismo dependiente de la mácula densa^{3,4}.

Sin embargo, el estudio presenta varias limitaciones:

- Ensayo clínico controlado de pequeño tamaño y con un corto periodo de tto. activo (4 semanas).
 - Realizado sólo en una población de adolescentes con HTA esencial grado 1 de reciente diagnóstico e hiperuricemia, por lo que sus resultados no son generalizables a otras poblaciones (adultos, HTA moderada y/o severa), o con HTA de largo tiempo de evolución en las que los mecanismos de retención renal de Na son preponderantes⁵.
 - El 70% de la población estudiada cumplía criterios de sobrepeso u obesidad, lo cual puede ser representativo en la población pediátrica hipertensa, pero, de nuevo, no generalizable a otros ámbitos.
 - El alopurinol reduce no sólo el ácido úrico, sino también los oxidantes inducidos por la xantina oxidasa, por lo que quizás el efecto observado no se deba a la reducción del ácido úrico. En este sentido, se ha demostrado también que el tto. con alopurinol, al contrario que lo que ocurre con el uricosúrico probenecid, mejora la función endotelial en los pacientes con insuficiencia cardíaca⁶.
 - La ausencia de efectos adversos a corto plazo no permite extraer conclusiones sobre la seguridad y la intolerancia gastrointestinal del alopurinol y especialmente su potencial de reacciones adversas severas dermatológicas no lo sitúan en una posición ventajosa con respecto a otros antihipertensivos.
- Por tanto, se necesitan más ensayos con seguimiento a más largo plazo y en otras poblaciones para confirmar estos hallazgos. En cualquier caso, los resultados del presente ensayo son importantes ya que abren otra línea de investigación en la patogenia de la HTA esencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 suppl 4th report):555-76.
2. Simonetti GD, Rizzi M, Donadini R, Bianchetti MG. Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in childhood. *J Hypertens* 2007; 25:2370-6.
3. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-6.
4. Toma I, Kang J, Meer E, Pet-Peterdi J. Uric acid triggers renin release via a macula densa-dependent pathway. Annual Meeting of ASN; November 2007; San Francisco, CA. F-P0240.
5. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid hominoid evolution and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355-60.
6. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508-16.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidente con la de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular.

Tema: Patogenia de la hipertensión.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Hiperuricemia. Adolescentes. Alopurinol.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

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