

¿La búsqueda de una diana alta de hemoglobina en el tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica mejora la calidad de vida relacionada con la salud?

Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169(12):1104-12.

Análisis crítico: **Fernando J. García López**

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

■ Delimitación del tema en estudio

Enfermedad: anemia de la enfermedad renal crónica.

Intervención: tipo de diana de hemoglobina buscado (baja/intermedia o alta) con el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Desenlace: calidad de vida relacionada con la salud.

■ Criterios de selección de estudios

Sólo se incluyeron ensayos controlados y aleatorizados con los siguientes criterios: a) de diseño paralelo con, al menos, 30 participantes en cada grupo; b) restringidos a adultos con anemia de la enfermedad renal crónica (en tratamiento con hemodiálisis o sin él); c) en tratamiento con epoetina, alfa o beta, o con darbepoetina; d) el grupo control recibía otro agente o tenía una diana de hemoglobina distinta, o recibía placebo o ningún tratamiento, y e) se evaluaba la calidad de vida relacionada con la salud mediante una medida validada y publicada en la bibliografía con revisión por pares.

■ Fuentes de datos

Se emplearon Medline (desde 1966 hasta el 12 de diciembre de 2006), Embase (desde 1988 hasta 2006), revisiones basadas en la evidencia y otras fuentes de literatura gris, sin restricción de idioma. Dos revisores llevaron a cabo la selección. También

se preguntó a los fabricantes de agentes estimulantes de la eritropoyesis en Canadá y a los autores de los artículos acerca de su conocimiento de otros estudios.

■ Extracción de datos

Dos revisores evaluaron los estudios potenciales para su inclusión y las discrepancias se resolvieron por acuerdo.

■ Evaluación de la calidad

Se empleó la escala de Jadad.

■ Tratamiento de los resultados

Los grupos de estudio se clasificaron en el de una diana de hemoglobina baja o intermedia (un valor entre 9,0 y 12,0 g/dl) y en el de una diana alta (un valor superior a 12,0 g/dl). Aunque la intención primera era calcular la diferencia media ponderada de las distintas escalas analizadas, el análisis se limitó a las escalas del Cuestionario de Salud SF-36, por ser el único usado por la mayoría de los ensayos. En previsión de heterogeneidad, se empleó un modelo de efectos aleatorios.

■ Promoción

No hay promoción específica de este artículo ni se declaran conflictos de intereses con compañías farmacéuticas.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se encontraron 11 ensayos que reunieron los cinco criterios de inclusión (el índice *kappa* de la concordancia entre los dos evaluadores fue de 0,86). Como en un ensayo se emplearon grupos con dianas de 9,5 a 11 g/dl y 11,5 a 13,0 g/dl, aquél se sumó al grupo de hemoglobina baja/intermedia y éste al de hemoglobina alta. Cinco ensayos incluyeron pacientes en hemodiálisis y seis incluyeron pacientes sin diálisis. Tres de los ensayos finalizaron prematuramente por futilidad. Sólo dos ensayos eran enmascarados. El Cuestionario de Salud SF-36 se administró en nueve ensayos. En sólo cinco ensayos se describieron todos los dominios y escalas estudiados y, tras las peticiones de los autores, se obtuvieron datos válidos para el metanálisis en seis ensayos. Las diferencias descritas entre los grupos fueron, por lo general, reducidas, aparecieron sólo en unos pocos dominios, y estuvieron sistemáticamente por debajo de las mínimas diferencias importantes clínicamente, pues apenas sobrepasaron la cifra de 5 puntos en cada escala.

Metanálisis de las diferencias en las escalas del Cuestionario de Salud SF-36 entre el grupo con hemoglobinas altas y el grupo con hemoglobinas bajas/intermedias^a

Dominio (número de ensayos)	Diferencia media ponderada	Intervalo de confianza del 95%
Función física (4)	2,91	1,29 a 4,53
Rol físico (4) ^b	0,28	-3,20 a 3,77
Dolor (3)	0,71	-0,22 a 1,64
Salud general (5)	2,71	1,26 a 4,15
Vitalidad (5)	3,17	1,89 a 4,44
Función social (4) ^b	1,30	-0,84 a 3,44
Rol emocional (3)	-3,01	-7,41 a 1,38
Salud mental (4) ^b	0,44	0,06 a 0,83

^aUn resultado positivo indica mejor calidad de vida en el grupo con dianas altas de hemoglobinas.

^bHeterogeneidad entre los distintos ensayos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La búsqueda de dianas altas de hemoglobina, por encima de 12 g/dl, produce mejorías escasas y sin significación clínica de la calidad de vida relacionada con la salud. Esto, junto con las preocupaciones acerca de la seguridad de las dianas altas de hemoglobina, sugiere que las dianas entre 9,0 y 12,0 g/dl han de ser preferibles.

■ COMENTARIOS

Desde su aparición a finales de la década de 1980, los agentes estimulantes de la eritropoyesis se han convertido en un tratamiento habitual de la anemia de la enfermedad renal crónica, sin apenas tratamiento hasta entonces. Numerosos estudios han proclamado el beneficio de los agentes estimulantes de la eritropoyesis sobre la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, hasta el momento no se había efectuado ninguna revisión de la literatura que sintetizara la evidencia de la que se dispone.

Esta revisión sistemática se propone hacerlo y lo consigue sólo de modo parcial, pues sólo se emplea un instrumento de medida de la salud percibida, el Cuestionario de Salud SF-36, que únicamente se recogió en seis de los 11 ensayos publicados sobre el efecto de la diana de hemoglobina sobre la salud percibida. Además, no todos los ensayos incluidos describieron todos los dominios del Cuestionario de Salud SF-36. El resto de ensayos emplearon otros instrumentos menos comunes.

Pese a que el Cuestionario de Salud SF-36 contiene dos perfiles sumarios, físico y mental, que agrupa en dos escalas los resultados de las escalas de los dominios particulares, los ensayos que han estudiado el efecto de las dianas de hemoglobina sobre la calidad de vida relacionada con la salud no aportaron información suficiente para efectuar una síntesis cuantitativa de esos dos perfiles sumarios.

Existen otras dos limitaciones de los estudios individuales que puede afectar a la interpretación de los resultados: por una parte, no solía haber una hipótesis previa del efecto de la corrección de la anemia sobre un dominio particular de la salud percibida; por otra parte, sólo dos de los ensayos fueron enmascarados, con un diseño doble ciego, lo que introduce potenciales sesgos de información en la percepción de su salud por parte de los sujetos participantes, debido a su conocimiento acerca de si el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis pretende una corrección completa de la anemia o no lo pretende.

Otro aspecto que puede comprometer la validez de los resultados es la heterogeneidad estadística encontrada en cuatro de los ocho dominios del Cuestionario de Salud SF-36. Esta heterogeneidad refleja una discrepancia importante en los resultados de los distintos ensayos, lo que enturbia el posible beneficio hipotético común que cabría esperar. Pese a dicha heterogeneidad, los autores procedieron a un metanálisis cuantitativo, con la presunción de que habría un efecto común subyacente en todos los ensayos.

En cualquier caso, el beneficio observado en cuatro de los ocho dominios con dianas de hemoglobina altas es pequeño y ni los estimadores centrales, ni los límites superiores de los intervalos de confianza del 95% de las diferencias entre los grupos de dianas altas y bajas alcanza la cifra de 5 puntos, en una escala de 100. Esta cifra se considera la diferencia mínima de importancia clínica, entendida como la cantidad inferior de beneficio que un paciente es capaz de apreciar y valorar. La hipótesis de que una corrección mayor de la anemia se traduciría en una mejora en el dominio de la vitalidad no se corrobora con los datos, pues la diferencia es de sólo 3,2 (intervalo de confianza del 95% entre 1,9 y 4,4).

Inicialmente, los agentes estimulantes de la eritropoyesis se emplearon para reducir la necesidad de transfusiones. Con el tiempo, se exploró su uso para mejorar el beneficio clínico de los pacientes. Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado un beneficio de dianas altas, equivalentes a una corrección completa de la hemoglobina, con respecto a dianas bajas, equivalentes a reducir la necesidad de transfusiones. La evidencia apunta, por el contrario, a que la consecución de dianas altas puede aumentar el riesgo de mortalidad y morbilidad. El recientemente publicado ensayo TREAT contribuye a reforzar esta evidencia.

La ausencia de un beneficio palpable en la calidad de vida de dianas altas de hemoglobina con el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, junto con los indicios de su nocividad, deben contribuir a limitar las dianas de hemoglobina a valores inferiores, dentro del rango de anemia.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La síntesis de la evidencia de la que se dispone indica que el efecto de pretender dianas altas de hemoglobina con agentes estimulantes de la eritropoyesis sobre la calidad de vida relacionada con la salud es pequeño y clínicamente poco significativo.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica.

Tema: Anemia.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Anemia. Agentes estimulantes de la eritropoyesis. Calidad de vida relacionada con la salud.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO de RECOMENDACIÓN: Débil.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos, alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

■ NOTA METODOLÓGICA

SIGNIFICACIÓN CLÍNICA Y SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO

F. García López

La significación estadística mide el grado en que las diferencias entre los grupos de tratamiento y de control se deben al azar. Los valores de *p* y los intervalos de confianza son los instrumentos que se emplean con más frecuencia para medir la significación estadística. Los valores de *p* miden la probabilidad de que esas diferencias u otras más extremas se hubieran producido al azar en el caso en que no hubiera ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento y control, en el caso de la llamada hipótesis nula. Los intervalos de confianza estiman el rango en que se mostrarían las diferencias si el estudio se repitiera muchas veces.

La significación clínica mide el grado de diferencia observado en la práctica clínica por el efecto del tratamiento en comparación con el grupo control. Se mide con las medidas de efecto (riesgos relativos, diferencias de riesgo y número necesario para tratar). Las medidas de efecto con sus intervalos de confianza combinan la significación clínica con la significación estadística.

Los ensayos clínicos o los metanálisis de ensayos clínicos que presentan gran potencia estadística son capaces de detectar diferencias de efecto muy pequeñas, con resultados con significación estadística. La cuestión que se plantea es si esas diferencias de efecto pequeñas poseen suficiente relevancia o significación clínica. Y eso, en muchas ocasiones, es materia de juicio. Por ese motivo, es incorrecto mostrar los resultados en términos exclusivos de valores de *p*, pues exponen únicamente su significación estadística, mientras que ocultan su significación clínica o la ausencia de ella. Mediante la presentación de las medidas de efecto con sus intervalos de confianza se puede juzgar la significación clínica de los hallazgos, a la vez que su significación estadística.