

¿Tiene efecto la inhibición de la xantino-oxidasa sobre la masa de ventrículo izquierdo y la función endotelial en pacientes con enfermedad renal crónica?

Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1382-9.

Análisis crítico: **Rafael Santamaría**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11276

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos, de 9 meses de duración, con evaluación de los pacientes basalmente y a los 6 y 9 meses.

■ Asignación

- Aleatorizada.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Los pacientes fueron reclutados en las consultas de Nefrología General y Riesgo Cardiovascular del Hospital Ninewells y en la Escuela de Medicina de Dundee, Reino Unido.

■ Pacientes

- Criterios de inclusión: hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) por ecocardiografía (definida por los criterios de la Sociedad Americana de Ecocardiografía como masa de ventrículo izquierdo [VI] > 115 g/m² para varones y > 95 g/m² para mujeres) en los 12 meses previos al inicio del estudio, y filtrado glomerular entre 30 y 60 ml/min/1,73 m².

Criterios de exclusión: tratamiento con alopurinol; gota activa; insuficiencia cardíaca severa con fracción de eyección < 45%; enfermedad hepática severa; tratamiento inmunosupresor; tratamiento con warfarina, teofilina, clorpropamida o 6-mercaptopurina, tumor metastásico, embarazo o lactancia, incapacidad para otorgar el consentimiento informado.

Fueron reclutados 67 pacientes desde enero a diciembre de 2008. Los pacientes fueron aleatorizados a un grupo de tratamiento con alopurinol (GA) y un grupo controlado con placebo (GP). En principio 32 y 35 pacientes fueron asignados a GA y GP, respectivamente.

Causas de salida prematura del estudio: 11 pacientes fueron excluidos por circunstancias no relacionadas con la intervención (por claustrofobia en la resonancia magnética y por retirada del consentimiento previo al inicio del estudio). Además, en el GA, 3 pacientes fueron excluidos por *rash* y artralgias en relación con el tratamiento con alopurinol.

Completaron el estudio 27 y 26 pacientes en el GA y el GP respectivamente.

■ Intervenciones

GA: inicio con alopurinol 100 mg al día durante dos semanas, incrementándose a 300 mg al día si no aparecían efectos adversos, dosis que se mantuvo durante los 9 meses de estudio.

GP: placebo, un comprimido al día.

■ Variables de resultado

Variable principal: efecto de la intervención (allopurinol vs. placebo) sobre la masa de VI en pacientes con HVI y enfermedad renal crónica, medida como cambios en el índice de masa de ventrículo izquierdo (IMVI) y volumen telediastólico mediante resonancia nuclear magnética cardíaca basal y a los 9 meses.

Variables secundarias: efecto de la intervención (allopurinol vs. placebo) sobre la función endotelial en pacientes con HVI y enfermedad renal crónica, midiendo la vasodilatación dependiente de endotelio (VDE) con ecografía en arteria braquial en respuesta a isquemia-reperusión y control con gliceril trinitrato sublingual como vasodilatación independiente del endotelio, medición basal y a los 6 y a los 9 meses.

Efecto de la intervención (allopurinol vs. placebo) sobre la rigidez arterial en pacientes con HVI y enfermedad renal crónica, midiendo el índice de aumento y la velocidad de onda de pulso con tonometría de aplanamiento, medición basal y a los 6 y a los 9 meses.

Efecto de la intervención (allopurinol vs. placebo) sobre la presión arterial y marcadores clínicos de disfunción renal, medición basal y a los 6 y a los 9 meses.

■ Tamaño muestral

- El tamaño muestral fue estimado en 60 pacientes (permitiendo un 10% de pérdidas de seguimiento) para tener una potencia de al menos el 90% con $p < 0,05$ para detectar un cambio de 5 g/m² en la masa del VI, y un poder del 80% para detectar un cambio en la función endotelial del 2%.

■ Promoción

Estudio apoyado por la British Heart Foundation. Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Salvo en la presión arterial diastólica, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las características basales de ambos grupos, que se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales del grupo tratado y del grupo controlado con placebo

Media (DE)	GA	GP	p
Varones (%)	59	46	0,14
Edad en años	70,6 (6,9)	73,7 (5,3)	0,7
PAS (mmHg)	139 (14)	145 (18)	0,16
PAD (mmHg)	70 (8)	75 (8)	0,04
FGe por MDRD4 (ml/min/1,73 m ²)	44 (11)	46 (9)	0,43
Cistatina C (ng/ml)	1676 (558)	1508 (406)	0,22
Ácido úrico (mmol/l)	0,44 (0,09)	0,42 (0,08)	0,58
Hemoglobina (g/dl)	13,1 (1,1)	13,4 (1,5)	0,38
Prot/creat orina (mg/mmol)	49,0 (115,5)	26,1 (30,5)	0,33
LDL oxidada	30,9 (8,7)	31,3 (9,0)	0,87
IMVI por RMN (g/m ²)	61,6 (13,7)	62,1 (15,4)	0,9
Volumen telediastólico (ml)	124,9 (30,1)	119 (34,4)	0,56
VDE (%)	5,02 (1,91)	4,93 (2,5)	0,89
Velocidad onda de pulso (m/s)	7,7 (1,3)	8,2 (1,2)	0,19

DE: desviación estándar; FGe: filtrado glomerular estimado; GA: grupo de tratamiento con alopurinol; GP: grupo controlado con placebo; IMVI: índice de masa de ventrículo izquierdo; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RMN: resonancia magnética nuclear; VDE: vasodilatación dependiente de endotelio.

No hubo diferencias en cuanto a la causa de la enfermedad renal crónica, hábito tabáquico ni tratamiento antihipertensivo o hipolipemiante. El porcentaje de pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina fue similar.

Variable principal

A los 9 meses, reducción del IMVI en el GA ($-1,42 \pm 4,67$ g/m²) comparado con el GP ($+1,28 \pm 4,45$ g/m²), estadísticamente significativa ($p = 0,036$). Tras corregir por factores que podrían influir en el cambio del IMVI, el resultado continuó siendo significativo ($p = 0,03$). Sin cambios estadísticamente significativos en el volumen telediastólico ni en la fracción de eyección.

VARIABLES SECUNDARIAS

Vasodilatación dependiente de endotelio: mejoría en el GA ($+1,26 \pm 3,06\%$) en comparación con GP ($-1,05 \pm 2,84\%$), estadísticamente significativa ($p = 0,009$).

Índice de aumento: mejoró en el GA ($-4,7 \pm 9,3\%$) en comparación con GP ($+0,77 \pm 6,06$), $p = 0,015$.

Velocidad de onda de pulso: tendencia hacia la mejoría en GA ($-0,39 \pm 1,13$ m/s) en comparación con GP ($+0,2 \pm 1,28$ m/dl), $p = 0,086$.

En el análisis univariante, existió correlación entre los cambios en el IMVI y los cambios en la VDE, velocidad de la onda de pulso, volumen telediastólico y cociente proteínas/creatinina en orina. En el análisis multivariante, el cambio en la función endotelial y la proteinuria fueron factores predictores independientes del cambio en la masa del VI. A los 9 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en función renal y valores de presión arterial. Al finalizar el estudio, la concentración plasmática de ácido úrico se redujo en el GA ($-0,18 \pm 0,08$) y aumentó ligeramente en el GP ($+0,02 \pm 0,08$), pero no se correlacionaron con los cambios observados el IMVI.

Efectos secundarios

En el GA, 3 pacientes presentaron efectos secundarios del tratamiento con alopurinol al incrementar la dosis de 100 mg al día a 300 mg al día (dos casos de *rash* y un caso de artralgias) que requirieron la suspensión del tratamiento y la exclusión del estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con alopurinol puede disminuir la masa ventricular izquierda, mejorar la función endotelial y la rigidez de la pared arterial en pacientes con hipertrofia de VI y enfermedad renal crónica.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de los pacientes con enfermedad renal crónica. En los últimos años, la concentración plasmática de ácido úrico se ha relacionado de manera independiente con la morbilidad cardiovascular en pacientes con función renal normal y con enfermedad renal crónica¹. Asimismo, el tratamiento de la hiperuricemia asintomática con alopurinol en pacientes con enfermedad renal crónica reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y de hospitalización². Sin embargo, los mecanismos potencialmente relacionados con estos fenómenos no están claramente explicados. En este contexto, Kao et al. analizan los efectos del tratamiento con alopurinol en pacientes con enfermedad renal crónica sobre variables intermedias relacionadas con eventos cardiovasculares. Los métodos para la medida de la masa ventricular izquierda, la función endotelial y la velocidad de la onda de pulso son los recomendados como técnicas de referencia y, por tanto, adecuados. Sus resultados son interesantes y muestran que la inhibición de la xantina-oxidasa en estos pacientes se relacionó con descenso del IMVI, mejoría de la función endotelial y de la rigidez arterial. Sin embargo, el estudio presenta algunas limitaciones:

- 1) Aunque el cambio del IMVI es estadísticamente significativo, sería preciso demostrar su relevancia clínica en un estudio con seguimiento a largo plazo, dada la magnitud del cambio (2,3% sobre la masa basal) y su gran variabilidad (desviación estándar: 4,67 g/m²).
- 2) Como reconocen los autores, aparte del *brain natriuretic peptide* (BNP), no se ha analizado el efecto de variables relacionadas con la sobrecarga de volumen o la ingesta de sal que de manera independiente se relacionan con la hipertrofia de VI.
- 3) Hubiera sido interesante medir la presión arterial mediante monitorización ambulatoria de 24 horas, lo que habría permitido detectar pacientes con hipertensión enmascarada y alteración del patrón nocturno de presión arterial, situaciones relacionadas de manera independiente con la HVI.
- 4) La dosis de alopurinol de 300 mg al día utilizada en el estudio es la aconsejada como tratamiento de mantenimiento de la hiperuricemia en pacientes con aclaramiento de creatinina de alrededor de 100 ml/min. Para pacientes con aclaramiento de creatinina de entre 20 y 60 ml/min, la dosis de mantenimiento aconsejada es de 100-200 mg al día, debido a que el descenso del filtrado glomerular es considerado como factor de riesgo de aparición de efectos adversos al alopurinol³. De hecho, los autores reconocen que, por seguridad de los pacientes, no prolongaron el estudio más allá del tiempo estimado como necesario. Por tanto, la extrapolación de estos resultados a la práctica usual debería realizarse con cautela, y no queda aclarado si estos efectos también serían observados con dosis inferiores ajustadas a función renal.

A pesar de las limitaciones, este estudio aporta información interesante sobre los mecanismos que podrían explicar la relación entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio que aporta información relevante sobre los mecanismos que podrían relacionar la hiperuricemia asintomática con mayor morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. Su traslación a la clínica debería hacerse con cautela al utilizar dosis de alopurinol de 300 mg al día, cuando la dosis usualmente recomendada es de entre 100 y 200 mg al día en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Disfunción endotelial. Hipertrofia de ventrículo izquierdo. Hiperuricemia. Alopurinol.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neri L, Rocca Rey LA, Lentine KL, Hinyard LJ, Pinsky B, Xiao H, et al. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider. *Am J Kidney Dis* 2011;58:398-408.
2. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93.
3. Day RO, Graham GG, Hicks M, McLachlan AJ, Stocker SL, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:623-44.