

¿El tratamiento de la hiperuricemia asintomática enlentece la progresión de la enfermedad renal crónica?

Badve SV, Pascoe EM, Tikku A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al.; CKD-FIX Study Investigators. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;382:2504-13.

Análisis crítico: **Marian Goicoechea**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2021;13(1):49-52

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y realizado desde marzo de 2014 hasta diciembre de 2016 con un tiempo de seguimiento de 104 semanas.

■ Asignación

 Aleatorizado en proporción 1:1 y estratificado en función del centro, estadio de enfermedad renal crónica (ERC) 3 o 4, índice albúmina/creatinina en orina (≥ 530 mg/g o < 530 mg/g, o ≥ 60 mg/mmol o < 60 mg/mmol), y existencia de diabetes mellitus.
Método de aleatorización: sistema de aleatorización en página web con encriptación de datos y contraseña protegida.

■ Enmascaramiento

 Doble ciego.

■ Ámbito

 Pacientes reclutados en 31 centros de Australia y Nueva Zelanda.

■ Pacientes

Criterios de inclusión

Pacientes con ERC de estadios 3 y 4, y rápida progresión de la ERC en el último año, definida como un índice de albúmina/creatinina ≥ 30 mg/mmol (265 mg/g) y una pérdida de filtrado glomerular estimado (FGe) según CKD-EPI en el último año mayor de 3 ml/min/año (diferencia entre una medida basal y otra a los 12 meses; media de, al menos, 3 medidas de FGe separadas durante 4 semanas).

Criterios de exclusión

Historia de gota, hipersensibilidad o alergia al alopurinol, indicación clínica de tratamiento con alopurinol (gota tofácea, nefropatía por ácido úrico o nefrolitiasis), fracaso renal agudo no resuelto en los 3 meses

anteriores a la inclusión en el estudio, pacientes trasplantados renales, embarazo o lactancia, enfermedad psicológica, tratamiento con azatioprina, ciclosporina, teofilina, ciclofosfamida, probenecid o clorpropamida, neoplasia activa excepto cáncer dermatológico, espera del inicio de tratamiento renal sustitutivo (TRS) en los siguientes 3 meses.

■ Intervenciones

Grupo de alopurinol: tabletas, 100 mg. Número de pacientes: 185.

Grupo placebo: tabletas, 100 mg. Número de pacientes: 184.

Primera fase: 12 semanas de ajuste de dosis. Tratamiento inicial: 1 tableta de 100 mg/día, que se puede aumentar cada 4 semanas hasta un máximo de 3 tabletas al día según los criterios de ajuste de dosis que se basaban en la ausencia de efectos secundarios asociados.

Segunda fase: 92 semanas de mantenimiento. No se permite el ajuste de dosis según niveles de urato durante toda esta fase de mantenimiento.

Seguimiento: 16 semanas hasta completar las 104 semanas.

Retirada del ensayo clínico: retirada del consentimiento informado, inicio de diálisis durante más de 30 días o trasplante renal.

■ Variables de resultado

Variable principal

Cambio del FGe (CKD-EPI) a las 104 semanas. Se realizó un análisis de sensibilidad utilizando el FGe basado en cistatina C, la combinación de cistatina C y creatinina, y la ecuación MDRD.

Variables secundarias

– Variable compuesta por una reducción del FGe del 40% (confirmada por 2 medidas), necesidad de diálisis durante más de 30 días o trasplante renal, o mortalidad por cualquier causa.

- Variable compuesta por una reducción del FGe del 30%, tratamiento renal sustitutivo o mortalidad por cualquier causa.
- Análisis de cada uno de los eventos renales.
- Análisis de la presión arterial, albuminuria y niveles séricos de urato.
- Hospitalización de cualquier causa.
- Puntuaciones en la prueba de calidad de vida (SF-36) (36-Item Short-Form Health Survey).
- Efectos adversos: seguridad. Eventos específicos de seguridad: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, exantema, síndrome de hipersensibilidad, trombocitopenia y anemia aplásica.

■ Tamaño muestral



Se asume una pérdida de filtrado glomerular anual de 3 ml/min/1,73 m², una pérdida de seguimiento del 5% y una tasa de abandono del 5%, con una potencia estadística del 90% y, estimando que el alopurinol ofrece un enlentecimiento en la caída del FGe del 20%, se estima un tamaño muestral de 620 pacientes, 310 en cada grupo. Se estima una diferencia de FGe de 0,6 ml/

min/año entre ambos grupos, lo que equivaldría a un *hazard ratio* de 0,7 a favor del grupo de alopurinol.

■ Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó por intención de tratar. Tres pacientes en cada grupo abandonaron el ensayo antes de recibir una dosis de alopurinol, por lo que al final del estudio se analizó a 182 pacientes en el grupo de alopurinol y a 181 en el de placebo. La variable principal del estudio sobre el efecto del alopurinol en la progresión de la ERC se analizó teniendo en cuenta los eventos de mortalidad e inicio de tratamiento renal sustitutivo antes de completar el seguimiento de 104 semanas. Las mediciones del FGe a lo largo del tiempo se analizaron con un modelo lineal mixto teniendo en cuenta variables fijas como el tipo de tratamiento, el periodo de tiempo y la interacción entre tratamiento y tiempo.

Se realizaron análisis de subgrupos en relación con la edad, albuminuria, diabetes, tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sexo, estadio de ERC, criterio de progresión de ERC, índice de masa corporal y tratamiento con diuréticos.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos de alopurinol y placebo eran homogéneos con una media de edad de 62,4 años, un FGe medio de 31,7 ± 12 ml/min/1,73 m², un índice albúmina/creatinina de 717 (244-1.857) mg/g y un ácido úrico basal de 8,2 ± 1,8 mg/dl. El tanto por ciento de diabéticos incluido en los grupos fue del 58% y el 40% recibía bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Variable principal

A las 104 semanas, el descenso del FGe por CKD-EPI fue de -3,33 (-4,11-2,55) ml/min/1,73 m² en el grupo tratado con alopurinol frente a -3,23 (-3,98-2,47) ml/min/1,73 m² en el grupo de placebo. El análisis de los diferentes subgrupos no encontró variación del descenso del FG entre el grupo de alopurinol y el grupo de placebo.

Variabes secundarias

- Variable final compuesta:
 - Descenso del FGe del 40%, inicio de TRS o muerte por cualquier causa: grupo de alopurinol (63/182), 35%; grupo de placebo (51/181), 28%.
 - Descenso del FGe del 30%, inicio de TRS o muerte por cualquier causa: grupo de alopurinol (82/182), 45%; grupo de placebo (72/181), 40%.
- Análisis de cada uno de los eventos renales:
 - Disminución del 40% del FGe: 28% en el grupo de alopurinol y 22% en el grupo de placebo.
 - Disminución del 30% del FGe: 41% en el grupo de alopurinol y 37% en el grupo de placebo.
 - Inicio de TRS: 15% en el grupo de alopurinol y 11% en el grupo de placebo.
 - Mortalidad por cualquier causa: 7% en el grupo de alopurinol y 4% en el grupo de placebo.
 - Hospitalización por cualquier causa: 49% en el grupo de alopurinol y 45% en el grupo de placebo.
 - Eventos cardiovasculares mortales y no mortales: 14% en el grupo de alopurinol y 18% en el grupo de placebo.
- Efecto del alopurinol en la presión arterial, albuminuria y niveles de ácido úrico:

El ácido úrico disminuyó una media de -2,7 mg/dl (intervalo de confianza del 95%, de -3,0 a -2,5) en el grupo de alopurinol y respecto al grupo de placebo, y no hubo diferencias a lo largo del ensayo en el control de la presión arterial, la albuminuria y la calidad de vida entre ambos grupos.

– Eventos adversos

En el grupo de alopurinol se notificaron el 46% de eventos adversos y el 44% en el grupo control. No hubo diferencias en el tanto por ciento de pacientes que desarrollaron reacciones de hipersensibilidad. Solo 6 pacientes en cada grupo desarrollaron efectos adversos cutáneos graves.

Hospitalización, eventos cardiovasculares y mortalidad: no se encontraron diferencias en la hospitalización (49 frente a 45%), ni en los eventos cardiovasculares no mortales (14 frente a 18%) ni en la mortalidad de cualquier causa (7 frente a 14%) en el grupo de alopurinol frente al grupo de placebo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento de la hiperuricemia con alopurinol no enlentece la progresión de la ERC en un periodo de 104 semanas en pacientes con ERC de estadios 3 y 4 con elevado de riesgo de progresión.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la hiperuricemia se asocia con mayor riesgo de desarrollar ERC en diferentes estudios observacionales. La hipótesis actual propone que la hiperuricemia asociada a gota o asintomática aumenta el riesgo de progresión de la ERC cuando el ácido úrico supera los niveles de 7 mg/dl. Ensayos clínicos con un tamaño muestral pequeño apoyan esta hipótesis tanto con tratamiento con alopurinol como con febuxostat. El ensayo clínico CKD-FIX prueba esta hipótesis en pacientes con ERC de estadios 3 y 4 y rápida progresión de la enfermedad renal definida por albuminuria y por descenso del FGe el año anterior mayor de 3 ml/min/año/1,73 m². El diseño del estudio confiere un nivel de evidencia alto, pero presenta una serie de limitaciones que pueden hacer discutir sus resultados. En primer lugar, el ensayo clínico concluyó antes de alcanzar el tamaño muestral, por lo que su poder estadístico puede estar infraestimado. El alto porcentaje de pacientes que abandonan el ensayo (el 30% en el grupo de alopurinol y el 25% en el grupo de placebo) también puede ser un sesgo en la validación de los resultados. Además, la hipótesis probada en los trabajos previamente publicados sugería que la hiperuricemia (ácido úrico mayor de 7 mg/dl) era la responsable del deterioro de la función renal y en este ensayo clínico el nivel de ácido úrico no fue un criterio de inclusión; por tanto, se pudo incluir a pacientes con un nivel de ácido úrico normal y elevado. De todas formas, el nivel basal de ácido úrico en la población estudiada fue de 8,2 mg/dl, media muy por encima del nivel de 7 mg/dl. Asimismo, este ensayo clínico incluye a pacientes con ERC de estadios 3 y 4 con una progresión rápida de la enfermedad renal, que se definen por la existencia de albuminuria y el descenso del FGe el año anterior mayor de 3 ml/min/año. Este dato se corrobora con la evolución posterior, ya que el descenso del FGe en ambos grupos supera los 3 ml/año. En los ensayos clínicos previos publicados, el beneficio de alopurinol o febuxostat se observó en la población con menor proteinuria y con menor progresión de la ERC. Estas diferencias podrían explicar los diferentes resultados sobre el efecto beneficioso del alopurinol. Sin embargo, y a pesar de todas estas pequeñas limitaciones, este ensayo clínico con otro recientemente publicado en pacientes diabéticos de tipo 1 corrobora que no hay evidencias para tratar la hiperuricemia con el objetivo de enlentece la progresión de la ERC.

Otro hallazgo relevante de este ensayo es la tolerancia a dosis de alopurinol inicialmente bajas que se ajustan progresivamente para evitar así efectos secundarios graves en pacientes con ERC.

En resumen, desde el punto de vista metodológico, se trata de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, pero con una limitación importante al no alcanzar el tamaño muestral estimado, que ha terminado prematuramente por un ritmo de reclutamiento muy lento y, además, con un porcentaje elevado de pacientes (30%) que abandonan el tratamiento con alopurinol a lo largo del ensayo clínico. Es un estudio multicéntrico, que incluye una población con ERC de estadios 3 y 4, pero limitado al grupo de pacientes con un deterioro rápido de la función renal, por lo que los resultados encontrados pueden ser diferentes en pacientes con menor grado de ERC, menor ritmo de progresión o menor albuminuria. Otra limitación metodológica es no incluir los niveles de urato sérico en los criterios de inclusión y, aunque la media de ácido úrico fue de 8,2 mg/dl, este hecho puede haber modificado los resultados.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coinciden con las de los autores. Se trata de un ensayo clínico bien diseñado para probar una hipótesis que solo se había probado en pequeños estudios. Tiene limitaciones metodológicas que podrían poner en duda los resultados, pero con un tamaño muestral suficientemente amplio para validar los hallazgos. Los resultados apoyan que no existe justificación en el momento actual para tratar la hiperuricemia asintomática con el objetivo de frenar la progresión de la ERC.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Hiperuricemia y progresión de la enfermedad renal crónica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Progresión de la enfermedad renal crónica. Ácido úrico. Mortalidad. Alopurinol

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Alto

Conflicto de intereses

La Dra. Marian Goicoechea declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, et al.; PERL Study Group. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;382:2493-503.
- Goicoechea M, García de Vinuesa MS, Verdalles U. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1388-93.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:642-50.
- Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res.* 2001;24:691-7.
- Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al.; FEATHER Study Investigators. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:798-810.
- Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2407-13.