

El tratamiento con alopurinol no aumentaría la mortalidad en pacientes con gota y enfermedad renal crónica

Allopurinol treatment would not increase mortality in patients with gout and chronic kidney disease

Comentado de:

Wei J, et al. *Ann Intern Med.* 2022;175(4):461-470. PMID: 35073156. doi:10.7326/M21-2347¹

Objetivos

Evaluar si existe asociación entre el inicio del tratamiento con alopurinol, la escalada en su dosis y el alcance de valores óptimos de uricemia, con la mortalidad por todas las causas en pacientes con gota y enfermedad renal crónica (ERC) moderada a severa.

Diseño, lugar y población

Estudio de cohorte retrospectiva, realizado en el Reino Unido. Fueron incluidos pacientes de 40 a 89 años de edad con diagnóstico de gota y ERC concurrente moderada a severa, entre enero de 2018 y enero de 2020, con al menos un año de seguimiento por los médicos clínicos previo a su ingreso al estudio.

Fueron excluidos los pacientes con cáncer, trasplante renal y/o ausencia de medición del urato sérico antes de la prescripción de alopurinol, o aquellos en quienes había sido prescrita otra medicación hipouricemiante durante el año previo al inicio de alopurinol.

Medición de resultados principales

Los datos fueron recolectados de la base electrónica de atención primaria de salud del Reino Unido *Health Improvement Network UK*.

El desenlace principal -asociación entre el inicio de alopurinol y la mortalidad por todas las causas a los cinco años de

seguimiento- fue examinado en una cohorte pareada (iniciadores vs. no iniciadores) a través de un puntaje de propensión.

Un análisis de ensayos hipotéticos fue emulado en los pacientes iniciadores de alopurinol para evaluar el efecto sobre la mortalidad a cinco años entre quienes alcanzaron el nivel objetivo de urato sérico (<0,36 mmol/l) frente a quienes no lo lograron, y entre el grupo de escalada de la dosis frente al grupo sin aumento de esta.

Resultados principales

Fueron incluidos 5.277 participantes iniciadores de alopurinol y emparejados con la misma cantidad de participantes no iniciadores. La media de edad fue de 74 años, 40% eran mujeres y la media de urato sérico, de 0,52 mmol/L. Las características basales de los dos grupos fueron similares.

Como se observa en la Tabla 1, la mortalidad fue modestamente menor en los iniciadores de alopurinol en comparación con los no iniciadores.

Entre los iniciadores de alopurinol, 1.484 participantes alcanzaron el nivel objetivo de uricemia dentro del año de seguimiento. Al compararlos con el grupo que no alcanzó el objetivo, el cociente de riesgo (HR) de mortalidad fue de 0,87 (intervalo de confianza [IC] del 95% 0,75 a 1,01). Al comparar los grupos con y sin escalada en la dosis de alopurinol, el HR fue 0,88 (IC 95% 0,73 a 1,07).

Tabla 1. Asociación entre el inicio de alopurinol y la mortalidad por todas las causas a los cinco años de seguimiento. Notas: HR: hazard ratio o cociente de riesgo, IC: intervalo de confianza. ^aTasa en los iniciadores de alopurinol menos la tasa en los no iniciadores, ^bTasa en los iniciadores de alopurinol dividida la tasa en los no iniciadores.

Grupos	Participantes, n	Muertes, n	Muertes/100 personas-año	Diferencia de tasa absoluta/100 personas-año (IC 95%) ^a	HR (IC 95%) ^b
Iniciadores de alopurinol	5277	811	4,9	-0,9 (-1,4 a -0,4)	0,85 (0,77 a 0,93)
No iniciadores	5277	922	5,8		

Conclusiones

No se observó asociación entre el inicio del tratamiento con alopurinol, el alcance de los niveles deseados de uricemia con alopurinol o la escalada en la dosis de alopurinol con el riesgo de mortalidad en pacientes con gota y ERC. Sin embargo, no puede descartarse la presencia de posibles confundidores residuales.

Fuentes de financiamiento / Conflicto de interés de los autores: El proyecto fue financiado por el Centro Nacional de Investigación Clínica para Trastornos Geriátricos, la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China y por los Institutos Nacionales de Salud del Reino Unido. No se informaron conflictos de interés.

Comentario

La gota es la causa de artritis más frecuente, con tasas de incidencia y prevalencia ascendentes en las últimas décadas². La base de su tratamiento a largo plazo consiste en reducir la uricemia a valores por debajo de 6 mg/dL en todos los pacientes con brotes recurrentes de gota, tofos o daño articular radiográfico debido a esta patología³. El alopurinol es el hipouricemiante más utilizado, y se indica en dosis crecientes hasta alcanzar el valor de uricemia deseado⁴. Se ha observado -tanto en pacientes con gota como en quienes tienen hiperuricemia-, una mayor prevalencia de ERC⁵, y disminuir el nivel de uricemia es considerado un potencial objetivo terapéutico para detener su progresión.





Los resultados de dos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) recientes^{6,7}, en los que se compararon los efectos de dosis crecientes de alopurinol vs. placebo para reducir la progresión de la ERC en pacientes sin gota -con seguimiento de los participantes a dos y tres años, respectivamente-, no mostraron ningún beneficio en la preservación de la función renal, mientras que generaron incertidumbre acerca de la posibilidad de que el uso de este fármaco produzca un aumento de la mortalidad (HR 1,89; IC 95 % 0,70 a 5,11⁶; 10/267 pacientes en el grupo alopurinol frente a 4/263 en el placebo⁷). Estos hallazgos inquietaron a la comunidad científica; los investigadores se preguntaron si podría el alopurinol afectar la mortalidad también en pacientes con ERC y gota, lo que motivó la realización del estudio de cohorte de Wei J, et al. resumido en este artículo¹. Si bien la mayor calidad de evidencia sobre la eficacia de una intervención proviene de los ECA, el uso de este tipo de diseño de investigación en la población de interés posiblemente no fue factible debido a dificultades éticas y logísticas. Los autores además emularon dos ECA para examinar los efectos de alcanzar el nivel objetivo de uricemia con alopurinol y el aumento de la dosis sobre la mortalidad.

El inicio de alopurinol para alcanzar el nivel objetivo estuvo justificado ya que la media de uricemia de los participantes era de 8,75 mg/dL. Entre las fortalezas del estudio se destacan la utilización de una base de datos nacional, que permitió a los autores captar un gran número de participantes, y su meticuloso diseño que permitió disminuir la influencia potencial de los confundidores conocidos, sin llegar a descartar el rol de confundidores no conocidos. Los dos grupos de pacientes del ensayo clínico emulado presentaron características similares, lo que indica que se respetó el criterio de intercambiabilidad condicional, es decir, que a partir del apareamiento generado por la probabilidad estimada de recibir hipouricemiantes un año antes de la intervención (estimada con el puntaje de propensión) se lograron dos grupos balanceados para realizar las comparaciones. De esta manera, los autores lograron documentar que la estrategia del tratamiento dirigida al objetivo de urato sérico con alopurinol no produciría un efecto perjudicial sobre la mortalidad en pacientes con gota y ERC en cinco años de seguimiento, y que incluso podría llegar a sugerirse una tendencia a favor de un efecto protector.

Una cuestión no analizada en la discusión del estudio es la causa por la cual los pacientes no tratados con alopurinol alcanzaron una media de uricemia menor a la basal -similar a la de los pacientes tratados- y cercana al objetivo a los cinco años de seguimiento, duda que deberá ser abordada en futuras investigaciones.

Conclusiones de la comentadora

Teniendo en cuenta las limitaciones del diseño mencionadas, a través de una muy prolija metodología para establecer inferencia causal mediante un diseño observacional, este estudio ha documentado que el uso de alopurinol no aumentaría la mortalidad a los cinco años en pacientes con gota y ERC moderada a severa. Alcanzar el nivel objetivo de uricemia es una de las metas del tratamiento de estos pacientes y contamos con evidencia de que el uso de alopurinol sería una opción segura para este tratamiento dirigido al objetivo.

Johana Belen Zacariáz Hereter [Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. johana.zacariáz@hospitalitaliano.org.ar]

Zacariáz Hereter JB El tratamiento con alopurinol no aumentaría la mortalidad en pacientes con gota y enfermedad renal crónica. *Evid Actual Pract Ambul.* 2022;25(3):e007021. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V25I4.7021>. Comentado de: Wei J, et al. Allopurinol Initiation and All-Cause Mortality Among Patients With Gout and Concurrent Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(4):461-470. PMID: 35073156. doi:10.7326/M21-2347

Referencias

1. Wei J, Choi HK, Neogi T, et al. Allopurinol Initiation and All-Cause Mortality Among Patients With Gout and Concurrent Chronic Kidney Disease : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(4):461–470. Available from: 10.7326/M21-2347.
2. Xia Y, Wu Q, Wang H, et al. Global, regional and national burden of gout, 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *Rheumatology.* 2020;59(7):1529–1538. Available from: 10.1093/rheumatology/kez476.
3. Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res.* 2020;72(6):744–760. Available from: 10.1002/acr.24180.
4. Kim SC, Neogi T, Kim E, et al. Trends in Utilization of Urate-Lowering Therapies Following the US Food and Drug Administration's Boxed Warning on Febuxostat. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(3):542–543. Available from: 10.1002/art.41550.
5. Sumpter NA, Saag KG, Reynolds RJ, et al. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(2):126–133. Available from: 10.1097/BOR.0000000000000691.
6. Badve SV, Pascoe EM, Tikun A, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2504–2513. Available from: 10.1056/NEJMoa1915833.
7. Doria A, Galecki AT, Spino C, et al. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2493–2503. Available from: 10.1056/NEJMoa1916624.