

¿Mejora la darbepoetina la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad renal crónica y anemia?

Lewis EF, Pfeffer MA, Feng A, et al., for the TREAT investigators. Darbepoetin alfa impact on health status in diabetes patients with kidney disease: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:845-55.

Análisis crítico: Ángel Gallegos Villalobos, Fernando J. García López
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11277

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis secundario del ensayo controlado y aleatorizado TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*) para evaluar el impacto del tratamiento de la anemia en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS): comparación del tratamiento con darbepoetina para elevar la hemoglobina a 13 g/dl, en comparación con un grupo control con hemoglobina de 9 g/dl. El tiempo de seguimiento fue de 97 semanas.

■ Asignación

- Aleatoria.

■ Enmascaramiento

- Diseño doble ciego, donde la modificación de la dosis del grupo de darbepoetina se hizo por un tercero no implicado en la atención al paciente, que empleó un dispositivo de diagnóstico portátil de hemoglobina y siguió un algoritmo informático de modificación de dosis según la velocidad de aumento y la estabilización de los niveles de hemoglobina.

■ Ámbito

- Se efectuó en 24 países de Europa y América del Norte y del Sur.

■ Pacientes

- Se incluyeron 4038 pacientes diabéticos, con enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular de 20 a 60 ml/min/1,73 m² (usando MDRD-4) y anemia (basal de 10,4 g/dl) sin evidencia de deficiencia de hierro (saturación de transferrina igual o mayor de 15%).

■ Intervención

El grupo de intervención recibió darbepoetina para alcanzar una diana terapéutica de 13 g/dl de hemoglobina; el grupo de control recibió placebo y terapia de rescate con darbepoetina si la hemoglobina bajaba de 9 g/dl. Se emplearon tres instrumentos de medida de la CVRS:

- El *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-Fatigue)*, que contiene 13 preguntas acerca de los síntomas durante la semana anterior, puntuados de 0 a 52, con puntuaciones más bajas cuanto mayor es la fatiga; este cuestionario se ha validado en la población oncológica y en la población general, y una diferencia de al menos 3 puntos se interpreta como una diferencia clínicamente significativa.

- El EuroQol (EQ-5D), una escala analógica visual que va de 0 (el peor estado de salud imaginable) hasta 100 (el mejor estado de salud imaginable). Se ha empleado en pacientes con enfermedad renal crónica en muchas ocasiones.

- El Cuestionario de Salud SF-36, un instrumento genérico de medida de la CVRS, muy empleado en múltiples poblaciones y también en la enfermedad renal crónica, que se compone de ocho dominios en una escala de 0 a 100, de peor a mejor salud percibida; una diferencia de 5 puntos se considera valorable clínicamente.

Tanto el *FACT-Fatigue* como el EQ-5D se administraron al comienzo de la evaluación en todos los pacientes, pero el SF-36 se añadió al estudio TREAT después de la corrección del segundo protocolo en mayo de 2005, tras la inclusión de los primeros 1049 sujetos.

■ Variables de resultado

El criterio de valoración principal fue la puntuación de *FACT-Fatigue*; también se tomaron como criterios de valoración importantes los dominios vitalidad y función física del Cuestionario de Salud SF-36.

Todos los cambios en las medidas de la CVRS se calcularon longitudinalmente, hasta la semana 97, para reducir la necesidad de imputar los datos faltantes. Sólo se incluyó en el análisis a los sujetos con una medida inicial y otra a la semana 25. En los sujetos que todavía permanecían en el estudio se efectuó una imputación de sus datos faltantes mediante la extrapolación de la última observación conocida. Las medidas de seguimiento se tomaron en las semanas 13, 25, 49 y 97.

■ Tamaño muestral

Dentro del ensayo TREAT no hubo un cálculo específico para este estudio, al tratarse de un análisis secundario de un ensayo diseñado para evaluar otra variable primaria.

■ Promoción

Ensayo patrocinado por Amgen. Todos los análisis estadísticos fueron efectuados por un equipo estadístico del promotor, y confirmados posteriormente por un equipo estadístico independiente del Brigham and Women's Hospital en Boston, Massachusetts.

■ RESULTADOS PRINCIPALES**Análisis basal de los grupos**

De los 4038 pacientes incluidos en el estudio TREAT, 3531 (87%) completaron el *FACT-Fatigue* y 3539 (88%) el EQ-5D al inicio y en la semana 25. Un total de 2295 de 2989 (77%) completaron el SF-36 en el mismo período.

Las características de los pacientes que completaron los cuestionarios fueron algo diferentes de los que no lo hicieron con respecto a la edad, estado marital, índice de masa corporal, hemoglobina, hipertensión arterial, uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, hierro oral y región geográfica del estudio.

Variable principal y variables secundarias

- En la semana 25, la puntuación del *FACT-Fatigue* mejoró en ambos grupos, con una mejoría mayor en el grupo de la darbepoetina que en el grupo placebo; sin embargo, la diferencia entre los dos grupos no alcanzó los tres puntos de la significación clínica (1,4, intervalo de confianza [IC] del 95%: de 0,71 a 2,09; elaboración propia tras la estimación combinada de la desviación estándar).
Hubo un 55% (963/1762) de pacientes en el grupo de darbepoetina que mejoró el *FACT-Fatigue* en al menos 3 puntos, frente al 49% (875/1769) en el grupo placebo (diferencia 5,2%, IC 95%: 2,8% a 7,5%, elaboración propia).
- En el SF-36 a la semana 25, no hubo diferencias significativas en los cambios de los dominios de vitalidad (diferencia a favor del grupo de la darbepoetina: 1,1, IC 95%: -0,50 a 2,70) y de función física (diferencia a favor del grupo de la darbepoetina: 0,6, IC 95%: -1,16 a 2,36, elaboración propia).
Hubo un 54% (611/1138) de pacientes en el grupo de darbepoetina que mejoró el dominio de vitalidad del SF-36 en al menos 5 puntos, frente al 49% (569/1157) en el grupo placebo (diferencia 4,5%, IC 95%: 1,6% a 7,4%, elaboración propia); asimismo, en el dominio de función física, hubo un 49% (557/1138) de pacientes del grupo de darbepoetina que mejoró frente a un 48% (546/1157) del grupo placebo (diferencia 1,8%; IC 95%: -1,2% a 4,7%, elaboración propia).
- En el EuroQol, en la semana 25, también la mejoría de la puntuación del grupo de darbepoetina fue mayor que en el grupo placebo (diferencia de 1,6, IC 95%: 0,38 a 2,82, elaboración propia).

Estas diferencias se mantuvieron semejantes a lo largo del seguimiento, hasta la semana 97; en el caso del SF-36 sí apareció una diferencia estadísticamente significativa en la semana 97 en la vitalidad (diferencia a favor del grupo de la darbepoetina 1,5, IC 95%: -0,18 a 3,18, elaboración propia) y en la función física (diferencia a favor del grupo de la darbepoetina 2,9, IC 95%: 0,94 a 4,86, elaboración propia).

En el análisis multivariante, los factores predictores de un descenso en los dominios de la CVRS fueron la edad anciana, una puntuación inicial alta, bajo nivel de actividad física, enfermedad pulmonar y la duración de la diabetes. Un índice de masa corporal bajo y niveles bajos de triglicéridos se asociaron con mejorías significativas en los dominios de vitalidad y fatiga. Los fenómenos posteriores a la aleatorización que influyeron en el descenso de los dominios fueron los ingresos hospitalarios, el descenso de la hemoglobina por debajo de 9 g/dl y el ictus. Tras la inclusión de todas las variables predictoras en el modelo se observó que la aleatorización al grupo de darbepoetina mejoró el dominio de fatiga, pero no los de vitalidad y función física.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La darbepoetina alfa confiere una mejoría pequeña a largo plazo en la fatiga y en la calidad de vida global, pero no en otros dominios. Estos beneficios modestos en la calidad de vida deben ponerse en el contexto de un efecto neutro total y el riesgo incrementado de ictus con el tratamiento en algunos pacientes: en las decisiones terapéuticas se deben tener en cuenta la calidad de vida previa del paciente y el riesgo potencial de tratamiento a que se expone.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Desde hace décadas se relaciona la anemia de los pacientes que sufren enfermedad renal crónica con el empeoramiento de la CVRS y, por lo tanto, su corrección mejoraría dicha condición.

El presente estudio, que es un análisis secundario del ensayo TREAT, constituye el único ensayo que evalúa los efectos del tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis en la calidad de vida relacionada con la salud, con un seguimiento bastante largo (97 semanas); además, es el mayor estudio de CVRS controlado con placebo.

Este estudio tiene asimismo otras fortalezas de las que carecen muchos estudios previos: es aleatorizado, doble ciego y hay una hipótesis previa de beneficio potencial, como es la elección del *FACT-Fatigue* como criterio de valoración principal, lo que reduce el riesgo de aumentar el error tipo I inherente al hecho de efectuar múltiples comparaciones estadísticas, común en los estudios de cuestionarios de CVRS.

Sin embargo, tal y como mencionan los autores, no se estudiaron otros fenómenos relacionados como la depresión y la función cognitiva, frecuentes en la enfermedad renal crónica. Otras limitaciones del estudio fueron el uso de instrumentos que no son específicos para la población con enfermedad renal crónica, por otra parte inexistentes en la población de prediálisis, y la inclusión de un instrumento (*FACT-Fatigue*) apenas estudiado previamente en la enfermedad renal crónica. Sin embargo, el Cuestionario de Salud SF-36, pese a ser un instrumento genérico, se ha empleado profusamente en la enfermedad renal crónica y ha mostrado poseer suficiente sensibilidad al cambio.

Vistos los resultados clínicos del ensayo TREAT¹ y la evidencia global resumida en los metanálisis², los escasos beneficios de dianas altas de hemoglobina en la calidad de vida no alteran las recomendaciones contrarias a buscar hemoglobinas de 13 g/dl en la anemia de la enfermedad renal crónica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio muestra que hay ciertos beneficios en la CVRS con la búsqueda de dianas altas en el tratamiento de la anemia con darbepoetina, pero son de escasa cuantía y significación clínica. Sólo en situaciones especiales se puede justificar la elevación de la hemoglobina por la CVRS dada la evidencia disponible acerca de sus potenciales efectos nocivos.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica.

Tema: Anemia.

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

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).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al., for the TREAT investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32.
2. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153:23-33.

Enviado a Revisar: 2 Dic. 2011 | Aceptado el: 2 Dic. 2011