

Eficacia del tratamiento con ácido fólico en la progresión de la enfermedad renal crónica

Xu X, Qin X, Li Y, Sun D, Wang J, Liang M, et al; investigators of the Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT). Efficacy of Folic Acid Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease: The Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1443-50.

Análisis crítico: **Hanane Bouarich¹, Judith Martins²**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Príncipe de Asturias. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

NefroPlus 2017;9(1):23-26

■ Objetivo

Determinar si la combinación enalapril con ácido fólico es más efectiva que enalapril en monoterapia para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC).

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, controlado con fármaco activo. Realizado desde mayo de 2008 hasta agosto de 2013, con seguimiento de 4,5 años. Evaluación de los pacientes basal y cada 3 meses. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT00794885.

■ Asignación

- Pacientes estratificados acorde a genotipos de MTHFR C677T (CC, CT, TT) con asignación aleatoria a un grupo u otro de tratamiento en proporción 1:1. Dos grupos de tratamiento: grupo de tratamiento con enalapril + ácido fólico y el grupo de tratamiento con enalapril en monoterapia.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Cohorte del estudio CSPPT, proveniente de 20 comunidades de la provincia china de Jiansu.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes de la cohorte del estudio CSPPT procedentes de las comunidades de Jiangsu, y b) filtrado glomerular (FG) basal > 30 ml/min/1,73 m². En total 15.104 pacientes, de ellos 1.671 tenían ERC.

■ Criterios de exclusión

Pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m² o aquellos en los que no se disponía de FG basal.

■ Intervenciones

Se realizaron 15.104 cribados:

- Grupo de monoterapia con enalapril (n = 7.559): 1 comprimido de enalapril 10 mg/día.
- Grupo de enalapril en combinación con ácido fólico (n = 7.545): 1 comprimido de enalapril 10 mg + 0,8 mg de ácido fólico.

Se podría prescribir otra clase de hipotensores si fuera necesario a lo largo del seguimiento, en su mayoría antagonistas del calcio dihidropiridínicos.

■ Variables del estudio

■ Objetivo principal

Progresión de la ERC, definida por la presencia de uno de estos criterios:

- Disminución del FG en la última visita de un 30% si el FG inicial era ≥ 60 ml/min/1,73 m².
- Reducción del FG ≥ 50% en la última visita si el FG inicial era < 60 ml/min/1,73 m².
- Datos de ERC avanzada (FG < 15 ml/min/1,73 m²) o necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo.

■ Objetivos secundarios

- Variable compuesta: progresión de ERC y mortalidad.
- Descenso de FG ≥ de 5 ml/min/1,73 m²/año.
- Tasa anual de descenso de FG estimada: calculado con la siguiente fórmula: $(1 - t \sqrt{\text{FG final/FG al inicio}}) \times 100\%$ (siendo "t" el tiempo transcurrido entre la medición basal de FG y la última visita).

■ Otras variables

- ERC: FG < 60 ml/min y/o presencia de proteinuria.
- Diabetes mellitus (DM): glucemia en ayunas ≥ 140 mg/dl o recibir tratamiento con antidiabéticos.
- Cumplimiento de tratamiento: el número (%) de días con el tratamiento del estudio.

■ Estadística

- Para el análisis de eficacia: análisis por intención de tratar para el objetivo primario.

- Para el análisis de sensibilidad del objetivo primario: análisis por protocolo incluyendo a los pacientes que en el momento de finalizar el estudio no hayan experimentado una desviación mayor del protocolo y con una tasa de cumplimiento > 70%.

■ Tamaño muestral



El tamaño muestral del CSPPT estimado en 20.337 para encontrar un efecto de *hazard ratio* 0,8 durante 5 años de seguimiento con un error tipo 1 de 55 y una

potencia del 80%. El tamaño muestral final del estudio original fue de 20.702.

Este subestudio pretende detectar una disminución de más de un 25% en el riesgo del objetivo primario. Con una tasa de eventos a los 5 años del 3% y una tasa de abandono del 90%, este subestudio tendría una potencia estadística del 83%.

■ Promoción

Shenzhen AUSA Pharmed Co. Ltd, Shenzhen, China.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se incluyeron en total 15.104 pacientes: 1.671 (11,1%) ERC; 12.917 (85,5%) completaron el período de seguimiento para el objetivo renal. Edad media 60 años (45-75). Se compararon los grupos estratificados por la presencia o no de ERC. Se objetivó una mayor prevalencia de DM (24%) y de hiperhomocisteinemia (> 15 $\mu\text{mol/l}$) (42%) en el grupo de ERC frente a no ERC (el 12 y el 26%, respectivamente).

Adherencia al tratamiento y presión arterial

El tiempo de seguimiento medio fue de 4,4 años (4-4,8). El porcentaje de cumplimiento terapéutico fue del 76% en ambos grupos. El promedio de la presión arterial (PA) durante el estudio fue de 140/84 mmHg (descenso medio de 28/12 mmHg de PA basal). Este descenso fue ligeramente más acusado en los pacientes con ERC. No hubo diferencias en cuanto a control tensional entre ambos grupos.

Cambios en los valores séricos de homocisteína y de folato

Los valores basales de ácido fólico y homocisteína fueron comparables entre los 2 grupos. Los valores de ácido fólico se incrementaron respecto a cifras basales en ambos grupos. Se objetivó mayor descenso en los valores de homocisteína en el grupo de tratamiento combinado (1,9 frente a 0,2 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$). Ambos efectos fueron mayores en los pacientes con ERC.

Variable principal y variables secundarias (tabla 1)

Hubo una tasa de reducción de riesgo (RR) de la variable principal del 21% (*odds ratio* [OR]: 0,79; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,62-1,00) y una reducción significativa en el descenso anual de FG (el 1,28 frente al 1,42% al año; $p = 0,02$) en el grupo de enalapril-ácido fólico en comparación con el grupo de enalapril. Hubo también RR del 9 y del 11%, respectivamente, de descenso rápido de FG y de la variable compuesta (progresión de ERC-mortalidad) a favor del grupo de tratamiento combinado (no estadísticamente significativa).

Se investigó si la presencia de ERC modificaba el efecto del tratamiento sobre la variable principal y las variables secundarias (tabla 2).

En los pacientes con ERC, el grupo de enalapril-ácido fólico tuvo una reducción significativa en la OR ajustada del evento primario (OR: 0,45; IC del 95%, 0,27-0,76), del descenso rápido de FG (OR: 0,67; IC del 95%, 0,47-0,96) y de la variable compuesta (progresión ERC + mortalidad) (OR: 0,65; IC del 95%, 0,45-0,94). Además se asoció con descenso menor en el FG anual del 0,96 frente al 1,72% ($p < 0,001$). En los pacientes sin ERC no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Análisis por subgrupos

Se analizó el efecto del tratamiento sobre el objetivo primario en los pacientes con ERC, estratificando por distintas variables: edad, sexo, genotipo MTHFR, valores basales de folato y de homocisteína, valores basales de FG, índice de masa corporal y DM. Se objetivó una importante reducción en el riesgo del primer evento en el subgrupo de FG basal < 60 ml/min, no estadísticamente significativa ($p = 0,1$).

VARIABLES COMO VALORES BASALES DE FOLATO Y DE HOMOCISTEÍNA NO PARECEN MODIFICAR EL EFECTO DEL TRATAMIENTO.

En resumen, la terapia con enalapril y ácido fólico redujo el riesgo de progresión de ERC en un 21% y ralentizó el descenso de FG en un 10%. Como hallazgo más relevante, parece que la presencia de ERC basal modifica de forma significativa los efectos del

Tabla 1. Resultados según el grupo de tratamiento asignado

| Eventos | n.º pacientes | Enalapril, n.º (%) | Enalapril + AF, n.º (%) | OR cruda (IC del 95%) | OR ajustada (IC del 95%) ^a | p |
|---------------------------------------|---------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------------|------|
| Evento primario | | | | | | |
| Progresión de ERC | 12.917 | 164 (2,5) | 132 (2,1) | 0,8 (0,64-1,02) | 0,79 (0,62-1,00) | 0,05 |
| Eventos secundarios | | | | | | |
| Descenso rápido de FG | 12.916 | 426 (6,6) | 390 (6,1) | 0,92 (0,80-1,06) | 0,91 (0,79-1,05) | 0,21 |
| Progresión ERC+ mortalidad | 13.302 | 360 (5,4) | 321 (4,8) | 0,89 (0,77-1,04) | 0,89 (0,76-1,04) | 0,15 |
| Descenso anual de FG (%) ^b | 12.916 | 1,42 (3,45) | 1,28 (3,33) | -0,14 (-0,25 a -0,02) | -0,13 (-0,24 a -0,02) | 0,02 |

AF: ácido fólico; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

^aEl ajuste se realizó para edad, sexo, TFG, proteinuria, valores séricos de glucosa y de colesterol total, índice de masa corporal, presión arterial sistólica (PAS) basal y promedio de PAS a lo largo del seguimiento.

^bLos valores se expresan como número de eventos y su frecuencia relativa (%). En caso de descenso anual de FG, en media ± DE.

Tabla 2. Resultados según el grupo de tratamiento asignado y el diagnóstico de ERC

| Eventos | n.º pacientes | Enalapril, n.º (%) | Enalapril + AF, n.º (%) | OR cruda (IC del 95%) | OR ajustada (IC del 95%) ^a | p | Valor de p de la interacción ^b |
|---------------------------------------|---------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------------|---------|---|
| Eventos primarios | | | | | | | 0,02 |
| No ERC | 11.513 | 118 (2,0) | 108 (1,9) | 0,93 (0,71-1,21) | 0,94 (0,72-1,23) | 0,65 | |
| ERC | 1.404 | 46 (6,8) | 24 (3,3) | 0,47 (0,29-0,78) | 0,45 (0,27-0,76) | 0,003 | |
| Eventos secundarios | | | | | | | 0,06 |
| Descenso rápido de FG | | | | | | | |
| No ERC | 11.513 | 341 (5,9) | 325 (5,7) | 0,97 (0,83-1,13) | 0,97 (0,83-1,14) | 0,74 | |
| ERC | 1.403 | 85 (12,5) | 65 (9) | 0,69 (0,49-0,97) | 0,67 (0,47-0,96) | 0,03 | |
| Progresión ERC + mortalidad | | | | | | | |
| No ERC | 11.827 | 279 (4,7) | 261 (4,4) | 0,95 (0,80-1,13) | 0,97 (0,81-1,16) | 0,73 | 0,06 |
| ERC | 1.475 | 81 (11,3) | 60 (7,9) | 0,67 (0,47-0,95) | 0,65 (0,45-0,94) | 0,02 | |
| Descenso anual de FG (%) ^c | | | | | | | |
| No ERC | 11.513 | 1,38 (2,99) | 1,32 (2,86) | -0,06 (-0,19 a 0,06) | -0,06 (-0,17 a 0,06) | 0,35 | 0,02 |
| ERC | 1.403 | 1,72 (6,08) | 0,96 (5,81) | -0,76 (-1,11 a -0,40) | -0,62 (-0,95 a -0,29) | < 0,001 | |

AF: ácido fólico; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

^aEl ajuste se realizó para edad, sexo, tasa de filtrado glomerular, proteinuria, valores séricos de glucosa y de colesterol total, índice de masa corporal, presión arterial sistólica (PAS) basal y promedio de PAS a lo largo del seguimiento.

^bLos valores expresados como número de eventos y su frecuencia relativa (%). En caso de descenso anual de FG, en media ± DE.

^cLa p del test de interacción determina si la presencia de ERC basal modifica los efectos del tratamiento.

tratamiento (p de la interacción = 0,02). De hecho, la terapia con ácido fólico fue más beneficiosa en pacientes con ERC con una reducción en el riesgo de progresión de ERC y de la tasa de reducción de FG del 56 y el 44%, respectivamente; en cambio, este efecto nefroprotector no se ha podido comprobar en los sujetos sin ERC.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La combinación enalapril-ácido fólico frente a enalapril en monoterapia enlentece el curso de ERC en pacientes hipertensos con ERC leve a moderada. El número necesario a tratar fue de 29. Teniendo en cuenta la magnitud del efecto renoprotector, la seguridad y el bajo coste, debería considerarse la terapia con ácido fólico en el manejo de pacientes con ERC con valores basales bajos de ácido fólico.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio CSPT demostró previamente que la terapia con ácido fólico reducía el riesgo de ictus en pacientes con valores basales bajos de ácido fólico.

Es conocido que un adecuado control tensional enlentece el curso de progresión de la ERC. En este estudio, ambos grupos eran comparables en cuanto al grado de control de la PA. Parece, por tanto, que el efecto beneficioso objetivado sobre la progresión de ERC no se puede atribuir a un buen control de la PA.

La hiperhomocisteinemia es un hallazgo común en pacientes con ERC. En estudios previos, reducciones de los valores séricos de homocisteína no tuvieron efecto alguno sobre la función renal o incluso han reportado resultados contradictorios (HOST.DIVINE). Esas discrepancias se deben probablemente a las características basales de los pacientes en esos estudios (valores basales de ácido fólico más altos y mayor prevalencia de ERC avanzada), también a los esquemas de tratamiento (la dosis de ácido fólico administrada más alta y la combinación con vitamina B). Parece que valores séricos elevados de folato en sangre conllevan efectos vasculares y renales no bien definidos todavía. Otra posible explicación es que este efecto renoprotector del ácido fólico se puede contrarrestar por posibles efectos tóxicos derivados de la combinación con otras vitaminas B. El presente estudio, por lo tanto, es el primero en objetivar el efecto nefroprotector del ácido fólico.

Desde el punto de vista metodológico, si bien tratándose de un subestudio, es un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego, en un grupo de población homogéneo, lo que le confiere cierta validez tanto externa como interna. Como limitaciones cabe destacar que el tamaño muestral (el grupo con ERC) no es lo suficientemente grande como para detectar posibles interacciones sobre el efecto encontrado del ácido fólico. La función renal solo se determinó 2 veces, basal y al final, lo que no permite una evaluación exacta en los cambios en la función renal a lo largo del tiempo. Otra limitación son los valores basales bajos de ácido fólico en la población del estudio, lo que, en principio, impide extrapolar esos resultados a otras poblaciones con valores basales más altos de folato.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coinciden con los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Renoprotección

Tema: Suplementación con ácido fólico y progresión de ERC

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Subestudio de ensayo clínico. Renoprotección. Progresión de ERC. Ácido fólico. Pacientes hipertensos. China

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huo Y. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPT randomized clinical trial. JAMA. 2015;313:1325-35.