

Niveles Séricos de Uratos, Tratamiento con Alopurinol y Función Renal en la Diabetes Tipo 1

En pacientes con diabetes tipo 1 y disfunción renal en estadio precoz a moderado, la reducción sostenida de los niveles séricos de urato por medio del tratamiento con alopurinol durante 3 años no se asocia con beneficios clínicamente relevantes sobre la declinación del índice de filtrado glomerular.



Fuente: New England Journal of Medicine 382(26):2493-2503

Título original: Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes

Autores: Doria A y colaboradores

Institución: Joslin Diabetes Center, Boston, EE.UU.

Introducción

La frecuencia estimada de enfermedad renal en el curso de la vida, en los pacientes con diabetes tipo 1, es alta, de hasta 60%. Después de la publicación del *Diabetes Control and Complications Trial*, el control estricto de la glucemia fue un objetivo fundamental del tratamiento, con la finalidad de reducir la incidencia de microalbuminuria. Sin embargo, el seguimiento más prolongado de los pacientes mostró que el control estricto de la glucemia retrasa, pero no elimina, el riesgo de progresión de la nefropatía diabética a enfermedad renal en estadio terminal (ERET). De hecho, la incidencia anual de ERET en pacientes con diabetes tipo 1 ha ido en aumento en los últimos años en los Estados Unidos.

El control adecuado de la presión arterial, y sobre todo el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, retrasa la progresión de la enfermedad renal relativamente avanzada; sin embargo, la eficacia de la intervención para la preservación del índice de filtrado glomerular (IFG) es limitada, de modo que se requieren con urgencia nuevas estrategias de terapia en este sentido.

La corrección de los niveles séricos parece un blanco posible, en función de los resultados de estudios con animales y de trabajos de observación con seres humanos. Se ha visto que los niveles altos de uratos, incluso en el espectro de la normalidad, predicen la aparición de albuminuria, la declinación precoz del IFG, los eventos

cardiovasculares y el exceso de mortalidad que se observa en los pacientes con diabetes tipo 1.

En el estudio *Preventing Early Renal Loss in Diabetes* (PERL), los autores analizaron si la reducción de los niveles séricos de uratos por medio del tratamiento con alopurinol es útil para retrasar la declinación del IFG en pacientes con diabetes tipo 1, enfermedad renal en estadio precoz a moderado, y niveles séricos de ácido úrico de por lo menos 4.5 mg/dl.

Pacientes y métodos

La investigación tuvo un diseño a doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Fue subsidiada por el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) y la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDR), y se llevó a cabo en 16 centros de los Estados Unidos, Canadá y Dinamarca.

Se analizaron pacientes con diabetes tipo 1 e IFG estimado de 40 a 99.9 ml/min/1.73 m² y evidencia de enfermedad renal diabética, es decir antecedente o presencia de albuminuria (índice de excreción urinaria de albúmina de 20 a 3333 µg/minuto), o indicios de declinación del IFG en por lo menos 3 ml/min/1.73 m² por año en los 3 a 5 años previos. Los pacientes debían presentar, además, niveles séricos de ácido úrico de 4.5 mg/dl como mínimo, un valor que se corresponde con la mediana registrada en una población de enfermos con características similares.

Los pacientes comenzaron una fase previa a la inclusión en el estudio de 9 semanas, período durante el cual se introdujo o se ajustó la dosis de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (a dosis equivalente de 10 mg de ramipril o 300 mg de irbesartán); la presión arterial no debía superar los 140/90 mm Hg. Posteriormente, los enfermos fueron aleatoriamente asignados al tratamiento con placebo o alopurinol (100 mg por día durante 4 semanas; la dosis máxima se ajustó según el IFG). En la asignación a los grupos se tuvieron en cuenta los niveles séricos de uratos (6 mg/dl o menos y más de 6 mg/dl) y de hemoglobina glucosilada ($\leq 7.8\%$, respecto de $> 7.8\%$). El período de intervención se prolongó durante 3 años, con un período posterior de observación de 2 meses. El criterio principal de valoración fue el IFG al final del estudio, con ajuste según los valores de inicio. La declinación del IFG por año, la excreción urinaria de albúmina al final del estudio y los efectos adversos fueron criterios secundarios de valoración.

Resultados

Fueron analizados 267 pacientes asignados a tratamiento con alopurinol, y 263 enfermos que recibieron placebo. Los enfermos tenían 51.1 años en promedio y la diabetes tenía una duración promedio de 34.6 años. Los niveles promedio de hemoglobina glucosilada fueron de 8.2%. El IFG basal promedio (valorado con el método de iohexol) fue de 68.7 ml/minuto/ 1.73 m² en el grupo de alopurinol, y de 67.3 ml/minuto/1.73 m² en el grupo placebo.

Durante el período de intervención, los niveles promedio de ácido úrico en sangre disminuyeron de 6.1 a 3.9 mg/dl en los enfermos que recibieron alopurinol, y se mantuvieron en 6.1 mg/dl en el grupo placebo. Luego de los dos meses de observación que siguieron a la fase de intervención, la diferencia entre los grupos en el IFG fue de 0.001 ml/minuto/1.73 m² (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -1.9 a 1.9; p = 0.99).

La disminución promedio del IFG fue de -3.0 ml/minuto/ 1.73 m² por año en el grupo de alopurinol, y de -2.5 ml por minuto/ 1.73 m² por año en el grupo placebo (diferencia entre los grupos de -0.6 ml/minuto/ 1.73 m² por año; IC 95%: -1.5 a 0.4).

El índice promedio de excreción urinaria de albúmina fue 40% (IC 95%: 0 a 80) más alto en el grupo de terapia con alopurinol, respecto del grupo placebo. La frecuencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos.

Conclusión

Los resultados del presente estudio clínico controlado y aleatorizado no indican beneficios clínicamente relevantes asociados con la disminución de los niveles séricos de uratos con alopurinol, en términos de las variables de evolución renal, en pacientes con diabetes tipo 1 y enfermedad renal diabética en estadio precoz a moderado, en el contexto del tratamiento adecuado con inhibidores del sistema renina-angiotensina. A pesar de la reducción sostenida de los niveles séricos de ácido úrico en los pacientes asignados a tratamiento con alopurinol, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la declinación del IFG al final del estudio. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en los criterios secundarios de valoración.