

Análisis crítico de un artículo: ¿Sirve reducir los niveles de homocisteinemia en los pacientes con insuficiencia renal avanzada?

Manuel Salinas F^{1a}, Luz María Letelier S^{1,2,3}.

Critically appraised article: Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. A randomized controlled trial.

JAMA 2007; 298: 1163-70

Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, Gaziano JM, Veterans Affairs Site Investigators

Context: High plasma homocysteine levels are a risk factor for mortality and vascular disease in observational studies of patients with chronic kidney disease. Folic acid and B vitamins decrease homocysteine levels in this population but whether they lower mortality is unknown. **Objective:** To determine whether high doses of folic acid and B vitamins administered daily reduce mortality in patients with chronic kidney disease. **Design, Setting and Participants:** Double-blind randomized controlled trial (2001-2006) in 36 US Department of Veterans Affairs medical centers. Median follow-up was 3.2 years for 2056 participants aged 21 years or older with advanced chronic kidney disease (estimated creatinine clearance ≤ 30 mL/min) ($n = 1305$) or end-stage renal disease ($n = 751$) and high homocysteine levels (≥ 15 micromol/L). **Intervention:** Participants received a daily capsule containing 40 mg of folic acid, 100 mg of pyridoxine hydrochloride (vitamin B6), and 2 mg of cyanocobalamin (vitamin B12) or a placebo. **Main outcome measures:** The primary outcome was all-cause mortality. Secondary outcomes included myocardial infarction (MI), stroke, amputation of all or part of a lower extremity, a composite of these 3 plus all-cause mortality, time to initiation of dialysis, and time to thrombosis of arteriovenous access in hemodialysis patients. **Results:** Mean baseline homocysteine level was 24.0 micromol/L in the vitamin group and 24.2 micromol/L in the placebo group. It was lowered 6.3 micromol/L (25.8%; $P < .001$) in the vitamin group and 0.4 micromol/L (1.7%; $P = .14$) in the placebo group at 3 months, but there was no significant effect on mortality (448 vitamin group deaths vs 436 placebo group deaths) (hazard ratio [HR], 1.04; 95% CI, 0.91-1.18). No significant effects were demonstrated for secondary outcomes or adverse events: there were 129 MIs in the vitamin group vs 150 for placebo (HR, 0.86; 95% CI, 0.67-1.08), 37 strokes in the vitamin group vs 41 for placebo (HR, 0.90; 95% CI, 0.58-1.40), and 60 amputations in the vitamin group vs 53 for placebo (HR, 1.14; 95% CI, 0.79-1.64). In addition, the composite of MI, stroke, and amputations plus mortality ($P = .85$), time to dialysis ($P = .38$), and time to thrombosis in hemodialysis patients ($P = .97$) did not differ between the vitamin and placebo groups. **Conclusion:** Treatment with high doses of folic acid and B vitamins did not improve survival or reduce the incidence of vascular disease in patients with advanced chronic kidney disease or end-stage renal disease. **Trial registration:** clinicaltrials.gov Identifier: NCT00032435.

¹Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile.

³UDA Hospital Sótero del Río.

^aResidente

Correspondencia a: Dra. Luz M. Letelier. E mail: lmltel@med.puc.cl

CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES:

Disminuir los niveles de homocisteinemia en pacientes con insuficiencia renal crónica, no reduce los eventos cardiovasculares ni aumenta la sobrevida.

PREGUNTA CLÍNICA:

¿Disminuir los niveles de homocisteinemia con ácido fólico y vitaminas B, en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada, se traduce en reducción de mortalidad y eventos cardiovasculares?

CONTEXTO:

Niveles altos de homocisteinemia se consideran un factor de riesgo de trombosis y de eventos cardiovasculares. Estudios epidemiológicos confirman la relación entre riesgo cardiovascular y niveles altos de homocisteinemia¹. Por otra parte, se ha demostrado que el ácido fólico reduce los niveles de homocisteinemia². Sin embargo, estudios diseñados para disminuir los valores de homocisteinemia en poblaciones de alto riesgo, no han demostrado beneficios de esta terapia en disminuir la morbimortalidad de estas poblaciones^{3,4}.

En los pacientes con IRC avanzada o terminal, es conocida la alta prevalencia de eventos cardiovasculares y la elevada mortalidad en relación a estos eventos. Es además una práctica frecuente, sin una sustentación científica clara, el aporte de complejos vitamínicos y de ácido fólico en las terapias coadyuvantes de pacientes con IRC⁵. Por tanto, es importante conocer si la disminución de los niveles de homocisteinemia se correlaciona con disminución de la morbimortalidad en esta población.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Tipo de estudio: Randomizado, multicéntrico en 36 centros norteamericanos.

Pacientes: 2.056 pacientes mayores de 21 años (promedio 66 años) con IRC avanzada (Clearance Creat. <30 ml/min.) o IRC terminal en diálisis y con niveles de homocisteinemia elevados (mayor 15 μ mol/L). **Intervención:** 1.032 pacientes recibieron una cápsula con piridoxina 100 mg + cianocobalamina 2 mg + ácido fólico 40 mg por día. **Comparación:** 1.024 pacientes recibieron una cápsula de placebo con similares características a la intervención. **Outcomes: primario:** mortalidad por cualquier causa. **Secundarios:** infarto agudo miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (AVE) fatal o no fatal, amputación de extremidad inferior y compuesto de estos tres *outcomes* más mortalidad por cualquier causa. **Seguimiento:** en promedio 3,2 años.

VALIDEZ

1. Randomizado (randomización estratificada y en bloques permutados)	Sí
2. Ocultamiento de la secuencia de asignación	No descrito*
3. Seguimiento**	96,8%
4. Análisis con intención de tratar	Sí
5. Fueron ciegos a la intervención:	
Pacientes	Sí
Tratantes	Sí
Recolectores de datos	Sí
Adjudicadores de eventos	Sí
Analistas de datos	Sí
6. Grupos similares respecto a variables pronósticas conocidas	Sí

* No está descrito explícitamente, pero es muy posible que sí haya sido

** Para el *outcome* primario

RESULTADOS

Evento evaluado	TEGI	TEGC	HR 95% IC	NNT/NNH 95% IC
Mortalidad	43,4%	42,6%	1,04 (0,91-1,18)	-125 (29 a infinito)
IAM (fatal y no fatal)	12,5%	14,6%	0,86 (0,67-1,08)	48 (20 a infinito)
AVE	3,6%	4%	0,90 (0,58-1,40)	250 (49 a infinito)

TEGI = Tasa de eventos Grupo Intervención

TEGC = Tasa de eventos Grupo Control

HR = Hazard ratios

IC = Intervalo de confianza

NNT = Número necesario para tratar, si es negativo significa número necesario para hacer daño (NNH)

COMENTARIOS Y APLICACIÓN PRÁCTICA

- Estudio multicéntrico con bajo riesgo de sesgo, aunque no se describe en el artículo si hubo ocultamiento de la secuencia de randomización. Sin embargo, fue ciego para los pacientes, los tratantes y el comité de adjudicación de eventos, tuvo un alto porcentaje de seguimiento y se analizaron sus resultados con intención de tratar. Además se logró un “n” aceptable según lo programado por los autores, alcanzando el número de eventos necesario para lograr un adecuado poder estadístico.
- Los resultados del estudio muestran que si bien el tratamiento logró disminuir los niveles de homocisteinemia de forma apropiada (a valores normales) y estadísticamente significativa en el grupo intervenido en comparación al grupo control, esto no se correlacionó con el objetivo primordial de disminuir la mortalidad y la tasa de eventos cardiovasculares de estos pacientes.
- Los *outcomes* elegidos por los autores son altamente relevantes en los pacientes con IRC con múltiples patologías sistémicas y avanzado daño vascular. Más aún, tampoco se encontró diferencias en ninguno de los *outcomes* secundarios ni en el análisis de subgrupos.

- Este estudio demuestra una vez más la importancia de evaluar con *outcomes* clínicamente relevantes y a largo plazo, los efectos de terapias justificadas sólo por su efecto en *outcomes* intermedios (nivel de homocisteinemia) que no siempre se traducen en beneficio directo al paciente (reducción de morbimortalidad).
- En suma, este estudio bien diseñado demuestra que la terapia con folatos y vitaminas B6 y B12 es efectiva en la reducción de los niveles de homocisteinemia, pero este beneficio no se correlaciona con la disminución de la mortalidad y de eventos cardiovasculares en los pacientes con niveles elevados de homocisteinemia e insuficiencia renal avanzada o terminal.
- Por lo tanto no se justifica iniciar una terapia de suplementación con folatos y vitaminas B en estos pacientes con el objetivo de disminuir su riesgo cardiovascular y su mortalidad.

REFERENCIAS

1. HOMOCYSTEINE STUDIES COLLABORATION. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a Meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-22.
2. HOMOCYSTEINE LOWERING TRIALISTS' COLLABORATION. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1998; 316: 894-8.
3. TOOLE JF, MALINOW MR, CHAMBLESS LE, SPENCE JD, PETTIGREW LC, HOWARD VJ ET AL. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death: The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-75.
4. LONN E, YUSUF S, ARNOLD MJ, SHERIDAN P, POGUE J, MICKS M ET AL. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *NEJM* 2006; 354: 1567-77.
5. WRONE EM, HOMBERGER JM, ZENHDER JL, MC CANN LM, COPLON NS, FORTMANN NS. Randomized Trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 420-6.