

# Inicio de alopurinol y mortalidad por todas las causas

Esther Nájera Galarreta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nefrología. Hospital San Pedro (Logroño, La Rioja)

Doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6806733>

*Revista original: Allopurinol Initiation and All-Cause Mortality Among Patients with Gout and Concurrent Chronic Kidney Disease. Jie Wei, PhD, Hyon K. Choi, MD, DrPH, Tuhina Neogi, MD, PhD, Nicola Dalbeth, MD, Robert Terkeltaub, MD, Lisa K. Stamp, MD, Houchen Lyu, MD, PhD, Natalie McCormick, PhD. Annals of Internal Medicine. [Acceda al artículo original](#)*

## ABSTRACT

Ni el inicio del tratamiento con alopurinol, ni el aumento de la dosis de alopurinol, ni el logro del nivel objetivo de urato sérico (US) después del inicio de alopurinol se asocian con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con gota y enfermedad renal crónica (ERC) concurrente.

### Especialidades:

- Reumatología
- Nefrología
- Farmacología
- Medicina preventiva

Neither initiation of treatment with allopurinol, nor increase in dose of allopurinol, nor achievement of target serum urate (SU) level after initiation of allopurinol is associated with an increased risk of mortality in patients with gout and concurrent chronic kidney disease (CKD).

## ARTÍCULO

El pasado mes de enero se publicó en Annals of Internal Medicine un estudio de cohortes sobre la relación existente entre el tratamiento con alopurinol (el inicio del fármaco, el aumento de la dosis y el logro de un objetivo de urato sérico (US) con el mismo) y la mortalidad por todas las causas de los pacientes con gota y enfermedad renal crónica (ERC) concurrente.

### Palabras claves:

- Enfermedad renal crónica
- Gota

### Keywords:

- Chronic kidney disease
- Gout

La gota es la forma más común de artritis inflamatoria y su incidencia y prevalencia han aumentado considerablemente durante las últimas décadas.

Por otro lado, la enfermedad renal crónica es una comorbilidad presente en al menos un 20% de los pacientes con gota. Además, la hiperuricemia se asocia a un mayor riesgo de ERC incidente y sus secuelas.

La piedra angular del tratamiento a largo plazo de la gota es reducir la concentración de urato sérico con el objetivo, según las pautas, de reducir su nivel por debajo de 0,36 mmol/L. El alopurinol es la terapia reductora de urato más utilizada. Además puede tener un efecto potencial en la ralentización de la progresión de la ERC. No obstante, los resultados de diversos estudios muestran resultados contradictorios y no del todo concluyentes (2 ensayos clínicos aleatorizados a gran escala incluso han observado un aumento de la mortalidad asociada al tratamiento con alopurinol en pacientes con ERC).

Este estudio evalúa la relación entre el inicio de alopurinol y la mortalidad en pacientes con gota y ERC de moderada a grave ( $\geq$  etapa 3) concurrente.

Para la selección de los participantes se emplearon datos de The Health Improvement Network (THIN), una base de datos de registros de salud electrónicos de médicos generales en el Reino Unido. La información computarizada incluye características sociodemográficas, características antropométricas, factores de estilo de vida y detalles de visitas a médicos de cabecera (es decir, recetas, diagnósticos de referencias de especialistas, ingresos hospitalarios y resultados de pruebas de laboratorio). Con estos datos, se incluyeron pacientes que tenían entre 40 y 89 años y tenían gota y ERC de moderada a grave concurrente desde el 1 de enero de 2000 hasta el 1 de enero de 2018. Posteriormente, dichos pacientes se emparejaron con controles de similares características (propensity score - PS). El seguimiento fue de 5 años.

Además, se llevaron a cabo 2 estudios de cohortes emulando ECA para examinar los efectos de alcanzar el nivel objetivo de urato con alopurinol y el aumento de la dosis de alopurinol sobre la mortalidad por todas las causas.

Los resultados, en líneas generales, evidenciaron que la mortalidad fue menor en los iniciadores que en los no iniciadores, en los pacientes que alcanzaron el nivel objetivo de urato que en los que no lo alcanzaron, y en los pacientes que aumentaron la dosis del fármaco que en aquellos en los que no se aumentó.

Analizando por separado:

- La mortalidad fue de 4,9 y 5,8 por 100 años-persona en 5277 iniciadores de alopurinol y 5277 no iniciadores emparejados con PS respectivamente (hazard ratio [HR], 0,85 [IC del 95 %, 0,77-0,93]).
- En el análisis de emulación del ensayo objetivo, la HR de mortalidad para el grupo que logró el nivel de urato objetivo en comparación con el grupo que no logró el nivel

objetivo fue 0,87 (IC, 0,75-1,01); la HR de mortalidad para alopurinol en el grupo de aumento de dosis versus el grupo sin aumento de dosis fue de 0,88 (IC: 0,73-1,07).

## COMENTARIO

Si bien es cierto que la consistencia de los resultados objetivados (tanto en términos absolutos como relativos) son indicadores de la solidez de los hallazgos de este estudio, también hay que destacar algunas limitaciones del mismo.

Primero, aunque utilizaron enfoques rigurosos para controlar la confusión, algunas covariables pueden no estar bien capturadas en THIN; por lo tanto, no se puede descartar la confusión residual.

Por ejemplo, no se pudo ajustar la gravedad de varias comorbilidades: es menos probable que a los pacientes más frágiles y enfermos se les prescriba esta medicación, particularmente para condiciones que no son fatales de inmediato, o los médicos pueden ser reacios a aumentar la dosis de alopurinol para esos pacientes. En consecuencia, la confusión residual debido a la gravedad de las comorbilidades podría dar lugar a un efecto protector potencialmente sesgado del alopurinol sobre la mortalidad.

En segundo lugar, los iniciadores de alopurinol y aquellos que alcanzaron los niveles objetivo de urato, pueden haber recibido una mejor atención médica para sus necesidades de salud generales que sus comparadores, lo que también podría conducir a una mortalidad más baja.

En tercer lugar, estudios previos informaron que el uso de alopurinol se asoció con una disminución del riesgo de mortalidad cardiovascular en comparación con la falta de uso, pero con un riesgo ligeramente mayor de eventos cardiovasculares en comparación con los iniciadores de probenecid. Sin embargo, debido a la falta de datos recientes sobre la mortalidad por causas específicas en THIN, no se pudo evaluar el efecto del uso de alopurinol sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular en participantes con gota y ERC.

El resto de la bibliografía consultada muestra resultados variables:

- Numerosos estudios han demostrado que el pilar fundamental para prevenir los ataques de gota es la reducción del nivel de urato sérico, siendo alopurinol el fármaco más empleado para alcanzar dicho objetivo.

- Aunque algunos estudios previos encontraron que el uso de alopurinol se asoció con una menor mortalidad en pacientes con gota o personas con hiperuricemia, otros no lo han confirmado.
- La ERC no es una enfermedad única, sino la consecuencia de una serie de patologías diferentes que provocan una disminución progresiva de la función renal, con implicaciones tanto para la salud cardiovascular como para el riesgo de desarrollar insuficiencia renal terminal. La hiperuricemia se asoció con una disminución acelerada de la eGFR y un mayor riesgo de progresión de la ERC. Además, se ha observado una correlación directa entre los niveles de uratos séricos y la morbimortalidad cardiovascular en esta población. Los estudios observacionales plantearon la posibilidad de que la reducción del urato sérico podría detener la progresión de la ERC (6). Sin embargo, los hallazgos de 2 ECA recientes de que el uso de alopurinol puede aumentar la mortalidad en participantes sin gota pero con ERC han suscitado inquietudes sobre si el objetivo de alcanzar un valor determinado de urato sérico es seguro para pacientes con gota y ERC concurrente. Los hallazgos de este estudio son tranquilizadores en este sentido. No se objetiva este efecto perjudicial, con aumento de la mortalidad, en estos pacientes.

A la vista de todo lo comentado anteriormente, parece necesario seguir investigando, ya que aún quedan muchas preguntas por responder. Sin embargo, el avance es sustancial respecto a 20 años atrás, cuando el ácido úrico era un tema aún por explotar.