

RECOMENDACIÓN 5

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Prevención de la progresión de la enfermedad renal crónica - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con enfermedad renal crónica (etapa 1-4) con ácido úrico alto ¿Se debe realizar tratamiento hipouricemiante en comparación a no realizar tratamiento?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con enfermedad renal crónica (etapa 1-4) con ácido úrico alto.

Intervención: Tratamiento hipouricemiante.

Comparación: No realizar tratamiento.

Desenlace (outcome): Mortalidad, progresión a diálisis, hospitalización, eventos cardiovasculares.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 6 revisiones sistemáticas que incluyen 40 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Terapia hipouricemiante para enfermedad renal crónica](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

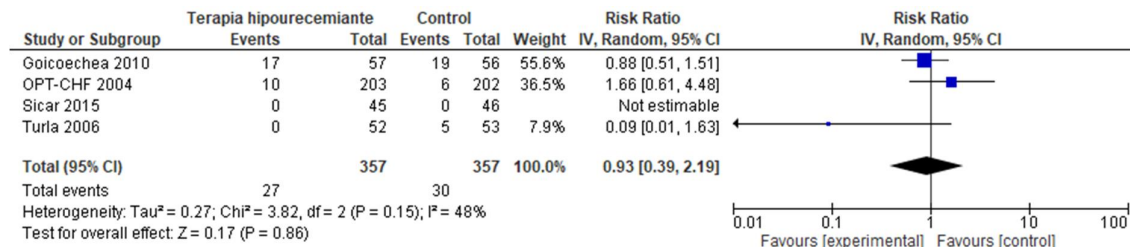
Revisión Sistemática	6 [1-6]
Estudios primarios	40 [7-46]

Estimador del efecto

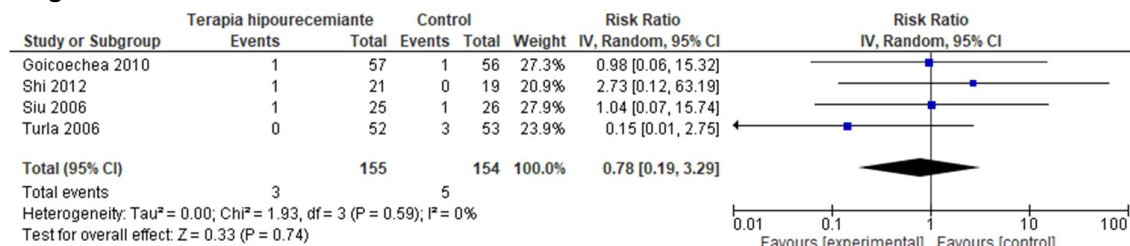
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observándose que ninguna revisión sistemática incluyó todos los ensayos, por lo que se decidió rehacer los metanálisis, extrayendo los datos directamente desde los estudios primarios [7-46]. Sin embargo, solo algunos ensayos entregaron datos para cada metanálisis.

Metanálisis

Mortalidad

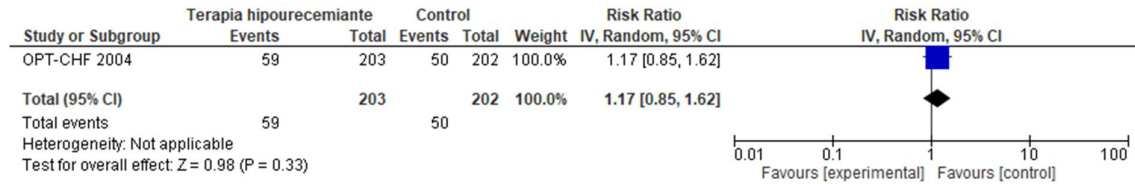


Progresión a diálisis



² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Hospitalización



Eventos cardiovasculares

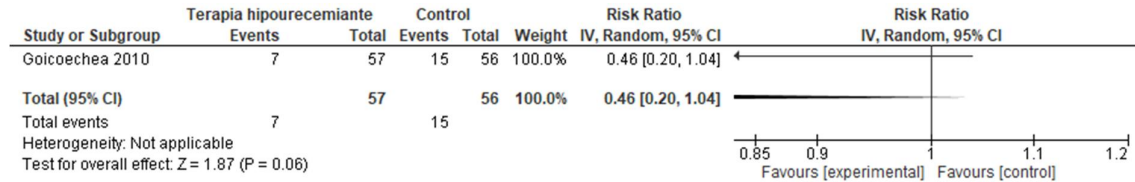


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

TRATAMIENTO HIPOURICEMIANTE PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.						
Pacientes	Personas con enfermedad renal crónica (etapa 1-4) con ácido úrico alto.					
Intervención	Tratamiento hipouricemiante.					
Comparación	No realizar tratamiento.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN hipouricemiante	CON hipouricemiante	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,93 (0,39 a 2,19) -- 4 ensayos / 714 pacientes [15, 17, 39, 43]	84 por 1000	78 por 1000	Diferencia: 6 menos (51 menos a 100 más)	Muy baja	El tratamiento hipouricemiante podría disminuir la mortalidad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Progresión a diálisis	RR 0,78 (0,19 a 3,29) -- 4 ensayos / 309 pacientes [15, 38, 40, 43]	32 por 1000	25 por 1000	Diferencia: 7 menos (26 menos a 74 más)	Muy baja	El tratamiento hipouricemiante podría disminuir el riesgo de progresión a diálisis. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Hospitalización	RR 1,17 (0,85 a 1,62) -- 1 ensayo / 405 pacientes [17]	248 por 1000	290 por 1000	Diferencia: 42 más (37 menos a 153 más)	Muy baja	El tratamiento hipouricemiante podría aumentar el riesgo de hospitalizaciones. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Eventos cardiovasculares	RR 0,46 (0,20 a 1,04) -- 1 ensayo / 113 pacientes [15]	268 por 1000	123 por 1000	Diferencia: 145 menos (214 menos a 11 más)	Muy baja	El tratamiento hipouricemiante podría disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo CON hipouricemiante** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON hipouricemiante** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que la mayoría de los ensayos no estaba claro la generación de secuencia de aleatorización, ocultamiento de ésta y si eran ciegos.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia ya que distintos ensayos presentaban distintas conclusiones (12 de 48%).

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conllevaba una decisión diferente. Para el desenlace progresión a diálisis y hospitalizaciones e disminuyó en dos niveles, debido a la gran amplitud del intervalo.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que el ensayo no fue ciego ni estaba clara el ocultamiento de secuencia de aleatorización.

⁵ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conllevaba una decisión diferente y además era ensayo único con muy pocos pacientes y eventos.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, Boudville N, Brown FG, Cass A, de Zoysa JR, Fassett RG, Faull R, Harris DC, Hawley CM, Kanellis J, Palmer SC, Perkovic V, Pascoe EM, Rangan GK, Walker RJ, Walters G, Johnson DW. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(2):406-13.
2. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*. 2015;16(1):58.
3. Pisano A, Cernaro V, Gembillo G, D'Arrigo G, Buemi M, Bolignano D. Xanthine Oxidase Inhibitors for Improving Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(11).
4. Sampson A, Singer RH, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;10:CD009460.
5. Su X, Xu B, Yan B, Qiao X, Wang L. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(11):e0187550.
6. Wang H, Wei Y, Kong X, Xu D. Effects of urate-lowering therapy in hyperuricemia on slowing the progression of renal function: a meta-analysis. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2013;23(5):389-96.
7. Bayram D, Tuğrul Sezer M, İnal S, Altuntaş A, Kadir V, Orhan H. The effects of allopurinol on metabolic acidosis and endothelial functions in chronic kidney disease patients. *Clinical and experimental nephrology*. 2015;19(3):443-9.
8. Beddhu S, Filipowicz R, Wang B, Wei G, Chen X, Roy AC, DuVall SL, Farrukh H, Habib AN, Bjordahl T, Simmons DL, Munger M, Stoddard G, Kohan DE, Greene T, Huang Y. A Randomized Controlled Trial of the Effects of Febuxostat Therapy on Adipokines and Markers of Kidney Fibrosis in Asymptomatic Hyperuricemic Patients With Diabetic Nephropathy. *Canadian journal of kidney health and disease*. 2016;3:2054358116675343.
9. Bergamini C, Ciccoira M, Rossi A, Cassater D, Zanolla L, Vassanelli C. Allopurinol lowers NT-proBNP plasma levels and improves diastolic function in heart failure patients: A double-blind, placebo-controlled study [abstract no: P4847]. *European Heart Journal*. 2010;31(Suppl 1):849.
10. Chanard J, Toupance O, Lavaud S, Hurault de Ligny B, Bernaud C, Moulin B. Amlodipine reduces cyclosporin-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(10):2147-53.

11. Deng YH, Zhang P, Liu H, Jia Q. Observation on allopurinol in lowering blood uric acid for slowing the progression of chronic renal failure. *J Pract Med*. 2010;26(6):982-4.
12. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, Schuler G, Coats AJ, Anker SD, Hambrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105(22):2619-24.
13. Dogan A, Yarlioglues M, Kaya MG, Karadag Z, Dogan S, Ardic I, Dogdu O, Kilinc Y, Zencir C, Akpek M, Ozdogru I, Oguzhan A, Kalay N. Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. *Blood pressure*. 2011;20(3):182-7.
14. Gibson T, Rodgers V, Potter C, Simmonds HA. Allopurinol treatment and its effect on renal function in gout: a controlled study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1982;41(1):59-65.
15. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, Pérez de Jose A, Cedeño S, Linares T, Luño J. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;65(4):543-9.
16. Goldfarb DS, MacDonald PA, Gunawardhana L, Chefo S, McLean L. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8(11):1960-7.
17. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Freudenberger R, Colucci WS, Mann DL, Liu P, Givertz MM, Schwarz RP, OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(24):2301-9.
18. Hosoya T., Ohno I., Nomura S., Hisatome I., Uchida S., Fujimori S., Yamamoto T., Hara S.. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin. Exp. Nephrol*. 2014;18:876-884.
19. Ivanov D., Ivanova M.. Febuxostat improves GFR and BP in non-diabetic adults with CKD 2–3: 4 years follow-up. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015;30:iii486-iii487.
20. Ivanov DD, Ivanova MD. Febuxostat improves GFR and BP in non-diabetic adults with CKD 2–3. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:i48.
21. Kamper AL, Nielsen AH. Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. *Transplantation*. 2001;72(4):671-4.
22. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, Duranay M, Covic A, Johnson RJ. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(8):1887-94.
23. Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, Nadir MA, Houston JG, Lang CC, Struthers AD. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(7):1382-9.
24. Katholi RE, Woods WT, Taylor GJ, Deitrick CL, Womack KA, Katholi CR, McCann WP. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(1):64-71.

25. Kim HA, Seo YI, Song YW. Four-week effects of allopurinol and febuxostat treatments on blood pressure and serum creatinine level in gouty men. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(8):1077-81.
26. Lei, J, Li, S. Clinical research on allopurinol lowering of uric acid level of chronic renal disease peciant for the delay of the progression of renal disease. *Shaanxi Medical Journal*. 2010;38(9):1191-1212.
27. Liu, J, Sheng, D. Allopurinol in Lowering Serum Uric Acid Level for the Delay of the Progression of Chronic Renal Disease. *China Pharmacy*. 2007;32.
28. Liu, Z-X, Lin, Z, Lan, Y, Ma, Y-L, Wei, H-C, Lia, G-Z. Clinical Efficacy of Domestic Benzbromarone in the Treatment of Hyperuricemia in the Youth. *China Pharmacy*. 2010;21(12):1117-1118.
29. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Dipasquale G, Gargante MP, Motta M. A single dose of rasburicase in elderly patients with hyperuricaemia reduces serum uric acid levels and improves renal function. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2009;10(5):737-42.
30. Momeni A, Shahidi S, Seirafian S, Taheri S, Kheiri S. Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients. *Iranian journal of kidney diseases*. 2010;4(2):128-32.
31. Nouri-Majalan N, Ardakani EF, Forouzannia K, Moshtaghian H. Effects of allopurinol and vitamin E on renal function in patients with cardiac coronary artery bypass grafts. *Vascular health and risk management*. 2009;5(2):489-94.
32. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, Garcia-Erauskin G, Duruelo J, Alonso-Ruiz A. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 1999;5(2):49-55.
33. Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2016;68(8):2035-43.
34. Sarris E, Bagiatiudi G, Stavrianaki D, Salpigidis K, Siakotos M.. Use of allopurinol in slowing the progression of chronic renal disease [abstract no: FP128]. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(suppl 6):vi61.
35. Schmidt A, Gruber U, Böhmig G, Köller E, Mayer G. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16(5):1034-7.
36. Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu B, Acar FN. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2014;25(2):316-20.
37. Shen, H, Liu, DY. Clinical Research on Allopurinol in Lowering Serum Uric Acid Level for the Delay of the Progression of Chronic Renal Disease. *China Foreign Medical Treatment*. 2010;4(12):88-89.
38. Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H, Yang Q, Johnson RJ, Yu X. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney & blood pressure research*. 2012;35(3):153-60.
39. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, Pandey R. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic

- Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;66(6):945-50.
40. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(1):51-9.
 41. Tan, Y, Fu, JZ, Liang, M, Lin, ZX, Huang, J. Clinical observation of the effect of allopurinol to protect renal function in patients with diabetic nephropathy. *Modern Hospital*. 2011;11(6):36-38.
 42. Tanaka K., Nakayama M., Kanno M., Kimura H., Watanabe K., Tani Y., Hayashi Y., Asahi K., Terawaki H., Watanabe T.. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: A parallel-group, randomized, controlled trial. *Clin. Exp. Nephrol.*. 2015;19:1044-1053.
 43. Tuta L, Sburian A, Voinea F. Early allopurinol therapy slows progression of renal disease in predialysis patients with hyperuricemia [abstract no: MP261]. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(suppl 4):iv386.
 44. Tuta L, Stanigut A.. Allopurinol therapy for hyperuricemia reduces inflammation and progression of renal disease in moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:iii118.
 45. Yood RA, Ottery FD, Irish W, Wolfson M.. Effect of pegloticase on renal function in patients with chronic kidney disease: a post hoc subgroup analysis of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *BMC Res Notes*.. 2014;7(54).
 46. Zhou D, Zhao Y, Xiao X.. Treatment of hyperuricemia in chronic kidney disease patients and its effect. *Modern Medicine Journal of China*. 2009;7:15.